

**Entwicklung eines künstlichen Herz-Kreislauf-
Modells zur hämodynamischen Evaluation von
Aortenklappenprothesen**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von
Tanja Katharina Krempf
geboren am 11. Oktober 1976
in Regensburg**

Gutachter:

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

ZUSAMMENFASSUNG	V
I. EINLEITUNG	1
1.1 Einführung	1
1.2 Herzklappenprothesen	2
1.2.1 Mechanische Herzklappenprothesen	2
1.2.2 Biologische Herzklappenprothesen	4
1.2.3 Implantationstechnik	5
1.3 Physiologie der Aortenklappe	7
1.3.1 Native Aortenklappe	7
1.3.2 Künstliche Aortenklappe	8
1.3.2.1 Hämodynamisches Verhalten	8
1.3.2.1.1 Transvalvulärer Druckgradient	8
1.3.2.1.2 Regurgitation	9
1.3.2.1.3 Effektive Klappenöffnungsfläche	10
1.3.2.1.4 Strömungsprofile	11
1.3.3 Hämolyse und Thrombogenität	13
1.3.3.1 Hämolyse	13
1.3.3.2 Thrombogenität	15
1.4 Energetik des linken Ventrikels	17
1.5 Künstliche Herz-Kreislauf-Modelle	18
1.6 Fragestellung	20
1.6.1 Allgemeines	20
1.6.2 Klinische Relevanz	21
II. MATERIAL UND METHODEN	22
2.1. Mechanische Herzklappenprothesen	22
2.2 Kunstherz	23
2.3 Modell-Fluid	26
2.4 Mess-Systeme	26
2.4.1 Druckmessung	26
2.4.2 Flussmessung	27
2.4.3 Zentrale Erfassung der Messdaten	29
2.5 Künstliches Herz-Kreislauf-Modell	30
2.5.1 Überblick	30
2.5.2 Linker Ventrikel	31

2.5.3 Aorta mit Klappenhousing	32
2.5.4 Arterieller Schenkel	33
2.5.5 Venöser Schenkel	34
2.5.6 Lokalisierung der Messabnehmer.....	35
2.6 Justierung des Herz-Kreislauf-Modells	36
2.7 Versuchsdurchführung.....	36
2.7.1 Allgemeines.....	36
2.7.2 Stabilitätsprüfung	38
2.7.3 Praktische Versuchsdurchführung.....	39
2.8 Verarbeitung und Auswertung der Rohdaten	40
2.8.1 Mathematische Verarbeitung der Druck- und Flussdaten	40
2.8.1.1 Kurvensynchronisierung	40
2.8.1.2 Averaging (Mittelung) der Einzelschläge	41
2.8.2 Mittlere Druck- und Flusswerte.....	43
2.8.3 Druckkurvenanalyse / Transvalvuläre Druckgradienten	43
2.8.3.1 Maximaler Druckgradient	44
2.8.3.2 Mittlerer transvalvulärer Druckgradient	44
2.8.4 Flusskurvenanalyse.....	45
2.8.4.1 Totales Schlagvolumen	45
2.8.4.2 Closure-, Leakage- und Regurgitationsvolumen.....	45
2.8.4.3 Effektives Schlagvolumen, Herz-Zeit-Volumen.....	46
2.8.4.4 Regurgitationsfraktion.....	47
2.8.5 Transvalvulärer Energieverlust über der Aortenklappenprothese	47
2.8.6 Effektive Klappenöffnungsfläche.....	47
2.8.7 Discharge-Koeffizient	48
2.8.8 Performance-Index	48
2.8.9 Aortale Klappen-Resistance	48
III. ERGEBNISSE	50
3.1 Allgemeines	50
3.2 Stabilitätsprüfung.....	50
3.3 Teil I-III	51
3.3.1 Teil I: SJM [®] -AHPJ 23 mm.....	52
3.3.1.1 Druckparameter (Teil I)	52
3.3.1.2 Flussparameter (Teil I).....	52

3.3.1.3 Klappenspezifische Parameter (Teil I).....	53
3.3.2 Teil II: SJM [®] -AHPJ 25 mm	54
3.3.2.1 Druckparameter (Teil II)	54
3.3.2.2 Flussparameter (Teil II).....	54
3.3.2.3 Klappenspezifische Parameter (Teil II)	55
3.3.3 Teil III: SJM [®] -AHPJ 21 mm.....	56
3.3.3.1 Druckparameter (Teil III).....	56
3.3.3.2 Flussparameter (Teil III)	56
3.3.3.3 Klappenspezifische Parameter (Teil III)	57
3.4 Multivariate, mehrfaktorielle Varianzanalyse	58
3.4.1 Totales Schlagvolumen (SV_{tot}).....	59
3.4.2 Herz-Zeit-Volumen (HZV)	60
3.4.3 Mittlerer transvalvulärer Druckgradient (ΔP_{mean}).....	61
3.4.4 Regurgitationsfraktion (RF)	62
3.4.5 Aortale Klappen-Resistance (R_{AO})	63
3.4.6 Systolischer transaortaler Energieverlust (ΔE_{sys})	64
3.4.7 Effektive Klappenöffnungsfläche (EOA).....	65
3.4.8 Discharge-Koeffizient (C_d).....	66
IV. DISKUSSION	67
4.1 Entwicklung des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells.....	67
4.1.1 Überblick	67
4.1.2 Aorta und arterielles System	68
4.1.3 Venöses System.....	70
4.1.4 Justierung des Herz-Kreislauf-Modells.....	71
4.1.5 Stabilitätsprüfung	72
4.2 Limitationen des Herz-Kreislauf-Modells	73
4.2.1 Pulsatiler Flussgenerator	73
4.2.2 Gefäßsystem	73
4.2.3 Modell-Fluid.....	73
4.2.4 Folgerungen.....	75
4.3 Einfluss der Implantationsposition auf das hämodynamische Verhalten von Standard-Doppelflügel-Klappen.....	76

4.3.1 Häodynamisches Verhalten der Herzklappenprothesen in physiologischer Implantationsposition	77
4.3.1.1 Einfluss der Prothesengröße	77
4.3.1.2 Einfluss der Rotation	80
4.3.2 Häodynamisches Verhalten der Herzklappenprothesen in gekippter Implantationsposition	82
4.3.2.1 Kardiochirurgischer Hintergrund	82
4.3.2.2 Veränderung der häodynamischen Parameter nach Elevation der Prothesen	82
4.3.2.3 Einfluss der Prothesengröße	89
4.3.2.4 Einfluss der Rotation	90
4.3.3 Resümee	91
4.4 Kardiochirurgisch-operative Konsequenzen	92
4.5 Ausblick für die zukünftige Entwicklung von Herzklappenprothesen	92
V. LITERATURVERZEICHNIS	94
VI. DIAGRAMME	106
VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	111
VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	113
IX. TABELLENVERZEICHNIS	116
X. PUBLIKATIONEN	117
XI. DANKSAGUNG	118
XII. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	119
XIII. CURRICULUM VITAE	120

Zusammenfassung

Mechanische Herzklappenprothesen – insbesondere Doppelflügel-Klappen – stellen bei einem operationspflichtigen Aortenklappenenvitium nach wie vor die am häufigsten implantierten künstlichen Herzklappen dar. Dies ist auf ihre guten hämodynamischen Eigenschaften, aber vor allem auf ihre lange Haltbarkeit verglichen mit biologischen Herzklappenprothesen zurückzuführen.

Die Hämodynamik der Doppelflügel-Klappen ist sowohl in vivo, als auch in vitro schon häufig unter verschiedenen Gesichtspunkten studiert worden. Trotz zahlreicher Spekulationen liegen allerdings bisher keine konkreten Daten dazu vor, ob eine gekippte Implantationsposition dieser Prothesen im aortalen Anulus Einfluss auf deren hämodynamisches Verhalten nimmt. Eine solche suboptimale Position ist nicht selten das Resultat erschwerter Implantationsbedingungen bei Fibrosierung und/oder Sklerosierung des Aortenringes und der benachbarten Strukturen.

In der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss der Implantationsposition auf die Hämodynamik von Standard-Doppelflügel-Klappen (St. Jude Medical®-AHPJ-505) in Aortenposition untersucht.

Hierzu wurde im ersten Abschnitt der Arbeit ein den großen Körperkreislauf imitierendes, pulsatile Herz-Kreislauf-Modell entwickelt. Da die Konstruktion des Modells vor allem an den Anforderungen der im zweiten Abschnitt folgenden Untersuchungen orientiert war, war mit der Realisierung physiologischer Strömungsverhältnisse im perivalvulären Bereich eines der Hauptziele erreicht worden.

Im zweiten Abschnitt erfolgte unter konstanten Modell-Bedingungen (Herzfrequenz = 70 Schläge pro Minute, relative Systolendauer = 40 %, physiologisches Druckverhalten intraventrikulär und intraaortal, totales Schlagvolumen = 60 ml in 0° Implantationsposition) die Erfassung des transvalvulären Druckverlaufes und Volumenflusses über eine SJM®-APHJ-505-Prothese dreier verschiedener Durchmesser (21 mm, 23 mm und 25 mm) in regelrechter (0°) sowie in suboptimaler, gekippter Implantationsposition (20°) unter Berücksichtigung dreier differenter Rotationsstellungen (0°, 45°, 90°). Aus den vorliegenden Rohdaten wurden klappenspezifische, hämodynamische Parameter berechnet, um einen möglichen Effekt der Implantationsposition eruieren zu können.

Unabhängig von der Prothesengröße resultierte die gekippte Implantationsposition in allen Rotationsstellungen in einer erheblichen Beeinträchtigung der Klappen-Hämodynamik. Es konnte sowohl eine Zunahme der durch die Prothese bedingten valvulären Stenosierung, als auch eine Steigerung der prothetischen Insuffizienz nachgewiesen werden. Beides führt über einen Anstieg des transvalvulären Energieverlustes in vivo zu einer Mehrbelastung des linken Ventrikels, wodurch wiederum negative Auswirkungen auf das postoperative Outcome zu erwarten sind. Darüber hinaus fanden sich Konstellationen hämodynamischer Parameter, die als Hinweis auf eine gesteigerte hämolytische und thrombogene Potenz der Herzklappenprothese zu werten sind.

In der 90°-Rotationsstellung erschienen die negativen Effekte der Kippung am deutlichsten ausgeprägt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation machen deutlich, dass bereits eine geringe suboptimale Implantationsposition eine Verschlechterung der hämodynamischen Prothesen-Eigenschaften zur Folge hat und daher weitestgehend vermieden werden sollte. Ist eine Kippung der Herzklappenprothese im aortalen Anulus allerdings unumgänglich, sollte die Prothese nicht in einer 90°-Rotationsstellung platziert werden. Des Weiteren wird evident, dass die Entwicklung von Herzklappenprothesen bis dato nicht als abgeschlossen betrachtet werden kann. Vielmehr werden auch in Zukunft zahlreiche weitere Untersuchungen notwendig sein, deren Ziel es letztendlich sein wird, eine ideale, der nativen Klappe möglichst angenäherte Herzklappenprothese zu entwickeln.

I. Einleitung

1.1 Einführung

Jährlich werden alleine in den USA circa 100.000 künstliche Herzklappenprothesen implantiert (1). In Deutschland nimmt die Herzklappenchirurgie mit 8500 Klappenersätzen pro Jahr nach der Koronarchirurgie den zweitgrößten Anteil an kardiochirurgischen Interventionen ein (2).

Die häufigste Indikation zum Herzklappenersatz stellen Aortenklappenvitien, worunter sich die isolierte Aortenklappenstenose, die isolierte Aortenklappeninsuffizienz und das kombinierte Vitium subsumieren. Alle drei Untergruppen können in ihrer Ätiologie sowohl angeboren als auch erworben sein (3).

Jedes der genannten Vitien führt über unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zu einer Mehrbelastung des linken Ventrikels, der wiederum mit Hilfe verschiedener Adaptationsmechanismen auf diese Belastung reagiert (4-8). Durch die Adaptation ist es dem Ventrikel über einen längeren Zeitraum möglich, das Vitium zu kompensieren und seine Pumpfunktion aufrechtzuerhalten. Dies hat zur Folge, dass der betreffende Patient in der Phase der Kompensation trotz höhergradigem Vitium keine klinischen Symptome zeigt (9-11).

Nach dem Ersatz der geschädigten Klappe durch eine künstliche Herzklappenprothese kommt es in den meisten Fällen zu einer deutlichen Rückbildung der pathologischen linksventrikulären Befunde. So zeigt sich bald eine Reduktion der myokardialen Hypertrophie und eine Normalisierung der Funktionsparameter des linken Ventrikels (12;13).

Den ersten Versuch der chirurgischen Therapie eines Aortenklappenvitiums unternahm im Jahre 1952 Charles A. Hufnagel. Er implantierte einem Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz eine selbst entwickelte Ballklappen-Prothese in die Aorta descendens ohne Explantation der insuffizienten nativen Klappe (14). Dieser Eingriff war selbst bei raschem operativen Vorgehen aufgrund der Notwendigkeit eines aortalen Cross-Clamping sehr Risiko behaftet und zog zahlreiche Komplikationen nach sich. Erst nach Einführung der Herz-Lungen-Maschine im Jahre 1954 entwickelte sich die Herzklappenchirurgie zu einer wirklich effektiven Behandlungsmöglichkeit von Herzklappenvitien (15;16).

1960 wurden von Nina Braunwald und Dwight Harken die ersten erfolgreichen Implantationen von künstlichen Herzklappenprothesen in Mitral- beziehungsweise Aortenposition durchgeführt (16-18). Seit diesem tatsächlichen Beginn der Herzklappenchirurgie waren und sind die künstlichen Herzklappen Gegenstand zahlreicher In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen, um exaktere Erkenntnisse über ihr komplexes hämodynamisches Verhalten zu gewinnen. Diese Erkenntnisse fließen in den seit über 40 Jahren andauernden, permanenten Entwicklungsprozess ein, dessen Ziel es ist, die Hämodynamik der Herzklappenprothesen zu optimieren, aber auch potentielle Risiken, die nach dem Klappenersatz auftreten, wie zum Beispiel Thrombogenität oder Hämolyse, zu minimieren. Dieser Prozess ist bis dato zu keinem Abschluss gekommen (19).

In der vorliegenden experimentellen Studie sollten in einem neu entwickelten, pulsatilem Herz-Kreislauf-Modell Erkenntnisse darüber erzielt werden, welchen Einfluss die Implantationsposition auf die Hämodynamik von Standard-Doppelflügel-Klappen in Aortenposition nimmt.

1.2 Herzklappenprothesen

Eine Herzklappenprothese besteht aus einer Öffnungsfläche, durch welche Blut fließt, und aus einem je nach Modell der Prothese unterschiedlichen Schließmechanismus, der für die Ventilfunktion der Klappe sorgt (8).

Prinzipiell werden zwei Arten von Klappenprothesen unterschieden: die mechanischen und die biologischen Prothesen.

1.2.1 Mechanische Herzklappenprothesen

Ball-Käfig-Prothesen waren 1960 die ersten kommerziell verfügbaren künstlichen Herzklappen. Als Ventil diente ein Silikon-Gummiball, der in einer Art Käfig gehalten wird. Diese Bauweise resultierte in einem nicht optimalen hämodynamischen Verhalten, verbunden mit gehäuft auftretenden thrombembolischen sowie hämolytischen Ereignissen (20), was dazu führte, dass diese Prothesenart heute weitestgehend verdrängt ist. Die einzige Ball-Käfig-Prothese, die sich heute noch auf dem Markt befindet, ist die Starr-Edwards®-Ball-Käfig-Prothese Modell 1200/1260 (21).



Abbildung 1.1: Starr Edwards®-Ball-Käfig-Prothese.

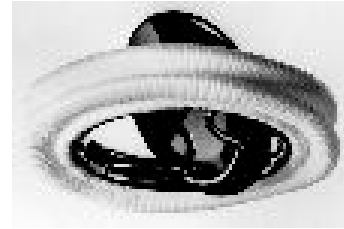


Abbildung 1.2: Björk-Shiley®-Kippscheiben-Prothese.

1969 wurde mit der Björk-Shiley®-Prothese die erste erfolgreiche Einflügel-Klappe, auch **Kippscheiben-Prothese** genannt, eingeführt (8). Bei dieser Form der Prothese dient eine Kippscheibe aus pyrolisiertem Karbon als Schließvorrichtung. Durch diese Weiterentwicklung konnte eine beträchtliche Verbesserung der Hämodynamik mit reduziertem thrombembolischen Risiko erreicht werden (22;23). Heute stellen die Kippscheiben-Prothesen einen relativ geringen Anteil der implantierten mechanischen Prothesen.



Abbildung 1.3: St. Jude Medical®-Doppelflügel-Klappe.

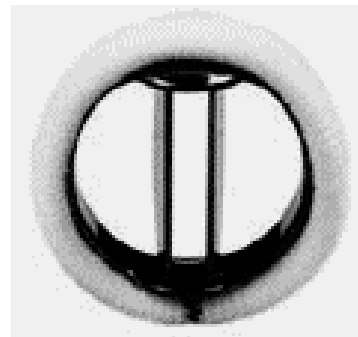


Abbildung 1.4: CarboMedics®-Doppelflügel-Klappe.

Die heute bevorzugt verwendete mechanische Herzklappenprothese ist die **Doppelflügel-Klappe**, bestehend aus zwei als Schließvorrichtung dienenden Kippscheiben, die mittels eines Scharniers am Klappenring befestigt sind (8). 1977 war dieser Prothesentyp erstmals von der Firma St. Jude Medical® Inc., USA eingeführt worden. Seit damals wurden von vielen Herstellern zahlreiche Modelle von Doppelflügel-Klappen entwickelt. Mit dem neuen Design künstlicher Herzklappen konnte bei mit Kippscheiben-Prothesen vergleichbarer hämolytischer und thrombogener Potenz eine weitere Verbesserung der hämodynamischen Prothesen-Eigenschaften erzielt werden (24-27).

1.2.2 Biologische Herzklappenprothesen

Die Gruppe der biologischen Prothesen ist durch eine größere Heterogenität gekennzeichnet als die der mechanischen.

Ein großer Anteil entfällt dabei auf die **gestenteten Heterografts (= Xenografts)**, die 1965 erstmals von J.P. Binet implantiert worden sind (16). Hierbei handelt es sich entweder um eine porcine Herzklappe oder um eine Herzklappe aus bovinem Pericard, die in ihrem Inneren einen Stent enthalten (3;8). Vertreter dieser Prothesenarten, zum Beispiel die porcine Hancock[®]-Prothese oder die bovine Carpentier-Edwards[®]-Prothese, verfügen über ein relativ gutes hämodynamisches Verhalten und eine gute, wenn auch gegenüber mechanischen Prothesen deutlich reduzierte Haltbarkeit (nach 10 Jahren 90 %, nach 15 Jahren 50 %) bei relativ geringer thrombogener und hämolytischer Ereignisrate (28;29).



Abbildung 1.5: Porcine Hancock[®]-Prothese.



Abbildung 1.6: Bovine Carpentier-Edwards[®]-Prothese.

Mit den **stentlosen porcinen Heterografts** (St. Jude Medical[®]-Toronto SPV und Medtronic[®] Freestyle, verfügbar seit 1995) gelang es, biologische Prothesen zu entwickeln, deren hämodynamische Eigenschaften annähernd denen einer nativen Klappe entsprechen (30). Allerdings unterliegen auch diese Implantate einer schnelleren Abnutzung und damit einer geringeren Haltbarkeit als mechanische Prothesen (16).

Als weitere Gruppen biologischer Herzklappenprothesen sollen an dieser Stelle kurz die Homografts und die Autografts, die hauptsächlich zum Ersatz der Aorten- oder Pulmonalklappe Verwendung finden, erwähnt werden (31;32).

Eine **Homograft-Klappe** ist eine humane Spenderherzklappe, die implantiert in den Empfänger eine sehr gute Hämodynamik – vergleichbar mit der nativen Klappe – aufweist (30). Als limitierende Faktoren für die Zahl der Implantationen von

Homografts sind zum einen der hohe technische Anspruch an den Herzchirurgen, zum anderen insbesondere die geringe Verfügbarkeit von Spenderklappen zu nennen (3;33). Als **Autograft** bezeichnet man die Pulmonalklappe eines Patienten, die als Ersatz für seine eigene defekte native Aortenklappe dient. An die Stelle der Pulmonalklappe erfolgt die Implantation eines Homografts. Dieses Verfahren, das 1967 erstmals durchgeführt worden ist, wird nach seinem Entwickler als *Ross-Verfahren* bezeichnet (8;33). Zum Einsatz kommt dieser Eingriff vor allem bei Kindern und Jugendlichen, da Homografts die einzigen Prothesen darstellen, die sich dem Wachstumsprozess des Herzens anschließen (3;31;34).

Obwohl die mechanischen Prothesen und die gestenteten Heterografts den stentlosen Heterografts ebenso wie den Homografts und Autografts bezüglich der hämodynamischen Eigenschaften eindeutig unterlegen sind, stellen sie nach wie vor, insbesondere wegen ihrer besseren Haltbarkeit, den Hauptanteil der implantierten Herzklappenprothesen (im Jahr 2000: 99 % der Mitralklappenersätze; 89 % der Aortenklappenersätze) (16).

1.2.3 Implantationstechnik

Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über die kardiochirurgische Technik der Implantation mechanischer Herzklappenprothesen in Aortenposition unter besonderer Berücksichtigung der Implantation von Doppelflügel-Klappen gegeben werden. Hierbei wird darauf verzichtet, den operativen Ablauf bis zum Zeitpunkt der Eröffnung der Aorta ascendens distal des Ursprungs der Koronararterien detailliert darzustellen.

Nach transverser oder schräger Aortotomie erfolgt im ersten Schritt die Resektion der erkrankten Aortenklappe. Hierbei werden die Segel der Klappe schrittweise unter Erhaltung eines etwa 1 mm breiten Randsaumes exzidiert (35).

Bei Patienten mit chronischem Aortenklappenvitium findet sich häufig neben einer Fibrosierung des aortalen Anulus nicht nur eine starke Verkalkung der Klappensegel, sondern auch eine Kalkdurchsetzung des Klappenrings, des Ventrikelseptums und gegebenenfalls auch des aortalen Mitralsegels (siehe Abbildung 1.7).

Um ein sicheres, elastisches Aortenfundament zu schaffen und um ein regelhaftes Einnähen der Herzklappenprothese zu gewährleisten, müssen diese Strukturen im nächsten Schritt weitestgehend von den Verkalkungen befreit werden (15;35). Ein zu forciertes Vorgehen hierbei birgt die Gefahr einer irreparablen Dissektion der

Aortenbasis, eines Septum-Defektes mit konsekutiver interkardialer Kommunikation, einer Mitralklappen-Ablösung, einer Verletzung der Aortenwand oder des Reizleitungssystems und sollte daher vermieden werden. Nach erfolgter Kürettage ist zur Vermeidung einer Kalk-Embolie sorgfältig darauf zu achten, dass keine Kalkpartikel im Hohlraum verbleiben (35).



Abbildung 1.7: Kalzifizierte und stenosierte Aortenklappe bei gleichzeitiger Verkalkung der Aortenwand.

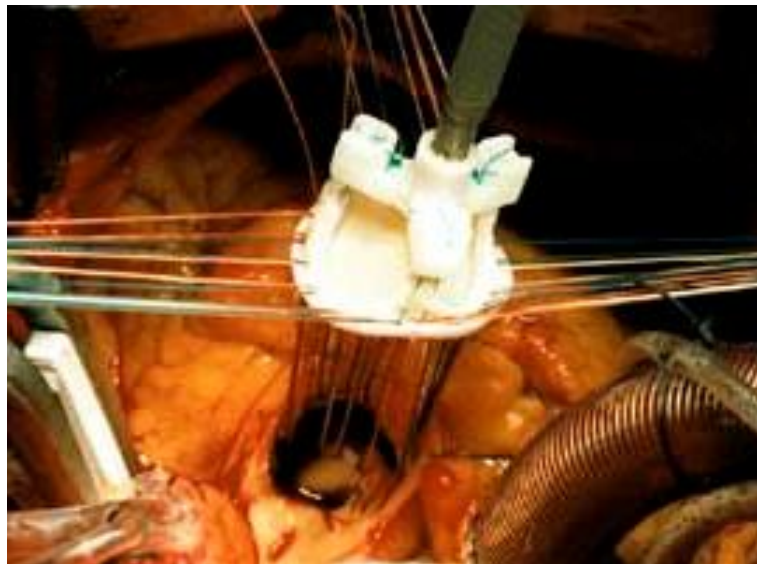


Abbildung 1.8: Nach Anlegen aller Nähte Platzierung der Prothese im aortalen Anulus.

Im Anschluss an die Größenausmessung des aortalen Anulus erfolgt das intra- oder supraanuläre Einnähen der gewählten Prothese (vgl. Abbildung 1.8), die möglichst groß, dabei aber nicht zu eng in der Aortenwurzel eingepasst sein sollte (15). Bei regelhafter Implantation kommt es zu einer planen, horizontalen Position der Prothese in der Aortenwurzel. Oft verhindern allerdings nicht zu entfernende Kalkreste oder

Fibrosierungen diese exakte Lage. Es resultiert unter solchen Umständen leicht eine suboptimale, gekippte Implantationsposition der Prothese.

Ist die Prothese komplett eingenäht, wird – im Falle von Doppelflügel-Klappen – die Beweglichkeit der beiden Klappenflügel mit Hilfe eines speziellen Klappenspielers überprüft. Eventuell auftretende geringfügige Bewegungsstörungen der Flügel, verursacht beispielsweise durch subvalvuläres Muskelgewebe, lassen sich oft durch Rotation der Prothese in situ beheben. Die Möglichkeit einer In-situ-Rotation ist allerdings nicht bei allen Prothesen-Modellen gegeben. Prinzipiell ist eine Einschränkung der Klappenmotilität immer zu beheben – falls notwendig sogar mit Explantation und erneuter Implantation der Prothese (15). Im letzten Schritt der Klappenimplantation erfolgt der Verschluss der Aortotomie. Von einer Beschreibung des weiteren Procedere soll hier abgesehen werden.

1.3 Physiologie der Aortenklappe

1.3.1 Native Aortenklappe

Die native Aortenklappe, die sich am Übergang des linken Ventrikels zur Aorta ascendens befindet, setzt sich aus drei dünnen halbmondförmigen Taschen zusammen (Taschen-, Semilunarklappe). Ebenso wie die anderen drei Klappen des menschlichen Herzens stellt sie ein passives Organ dar, dessen Bewegungen nur auf fluid-dynamischen Kräften beruhen, dessen präzise Funktion allerdings unerlässlich ist für die Generierung eines gerichteten Blutstroms durch den linken Ventrikel (36). Die Aortenklappe kann somit mit einem Ventil verglichen werden, das einen Rückstrom in den linken Ventrikel verhindert (37;38).

Die gesunde native Klappe setzt dem vom Ventrikel ausgeworfenen Blutvolumen auch bei sehr hohen Flussgeschwindigkeiten, die bei der Passage der Klappe erreicht werden, nur einen minimalen Widerstand entgegen (36;39). Allerdings kommt es trotz der optimalen Verhältnisse zu einem geringen Energieverlust über der Klappe. Notwendig ist diese Energie, um resistive Kräfte zu überwinden und um die nötige Flussgeschwindigkeit des Schlagvolumens durch Beschleunigungsarbeit zur Passage der Klappenöffnung zu erreichen. Der transvalvuläre Energieverlust resultiert im Auftreten eines minimalen Druckgradienten über der Klappe. Dieser natürliche Druckgradient wird als „*impulse gradient*“ bezeichnet, um ihn von dem pathologischen

Druckgradienten zu unterscheiden, der bei einer stenosierten Aortenklappe auftritt. Sein Betrag ist so gering, dass er mit den üblicherweise verwendeten, wassergefüllten Druckmessern nicht zu erfassen ist. Sowohl in Ruhe als auch bei körperlicher Belastung muss der linke Ventrikel keinen signifikant erhöhten Anteil an zusätzlicher hydraulischer Leistung für die Überwindung des natürlichen „*impulse gradient*“ leisten (40;41).

Weiterhin ist über jeder gesunden Aortenklappe eine gewisse Regurgitation zu verzeichnen (40). Das resultierende Regurgitationsvolumen stellt den Anteil des systolisch ausgeworfenen Schlagvolumens dar, der nicht in die Peripherie transportiert wird, sondern während der Diastole durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel zurückfließt (42). Allerdings ist sein Betrag so minimal, dass es keinen nachteiligen Einfluss auf die Klappen-Hämodynamik nimmt und deshalb zu vernachlässigen ist (36;40).

Man kann somit von einer optimalen Anpassung der gesunden nativen Aortenklappe an die hämodynamischen Gegebenheiten im menschlichen Kreislauf sprechen. Sie trägt ebenso wie das gesunde arterielle Gefäßsystem zu einer maximalen Ausnutzung der vom linken Ventrikel generierten Energie bei minimalem Energieverlust bei (39;43).

1.3.2 Künstliche Aortenklappe

1.3.2.1 Hämodynamisches Verhalten

Schon bei bloßer Betrachtung fällt auf, dass künstliche Herzklappenprothesen, insbesondere mechanische, eine völlig andere Geometrie aufweisen als die native Aortenklappe. Die Vermutung liegt nahe, dass dadurch ein verändertes hämodynamisches Verhalten bedingt wird. Das hämodynamische Verhalten von künstlichen Herzklappen soll im Folgenden anhand einer Auswahl strömungsmechanischer, klappenspezifischer Druck- und Flussparameter, die sich für die hämodynamische Beurteilung von Herzklappenprothesen etabliert haben, und anhand von Strömungsprofilen charakterisiert werden.

1.3.2.1.1 Transvalvulärer Druckgradient

Als erster Parameter, der als Indikator für eine valvuläre Stenose herangezogen werden kann, ist der transvalvuläre Druckgradient über der künstlichen Herzklappe zu nennen, der im Gegensatz zum „*impulse gradient*“ der nativen Klappe einen hämodynamisch

wirksamen Druckabfall vom linken Ventrikel zur Aorta ascendens darstellt (40). Unabhängig von der Art des Ventilmechanismus ist er über jeder künstlichen Herzklappe festzustellen, wobei sein Betrag je nach Hersteller beziehungsweise Modell der Prothese variiert (44). Darüber hinaus ist eine Korrelation der Höhe des Druckgradienten mit der Prothesengröße beziehungsweise dem Innendurchmesser der Prothese festzustellen. Mit abnehmendem Innendurchmesser nimmt der transvalvuläre Druckverlust zu, was sich in einem erhöhten Druckgradienten widerspiegelt (45;46). Wichtig bei der Betrachtung des Druckgradienten beziehungsweise bei der Heranziehung dieses Parameters zur Evaluation der Hämodynamik von künstlichen Herzklappen ist die Berücksichtigung seiner Abhängigkeit von der Herzfrequenz, der Höhe des systemischen Blutdruckes und dem Fluss über der Aortenklappe (siehe Abbildung 1.9) (40;47).

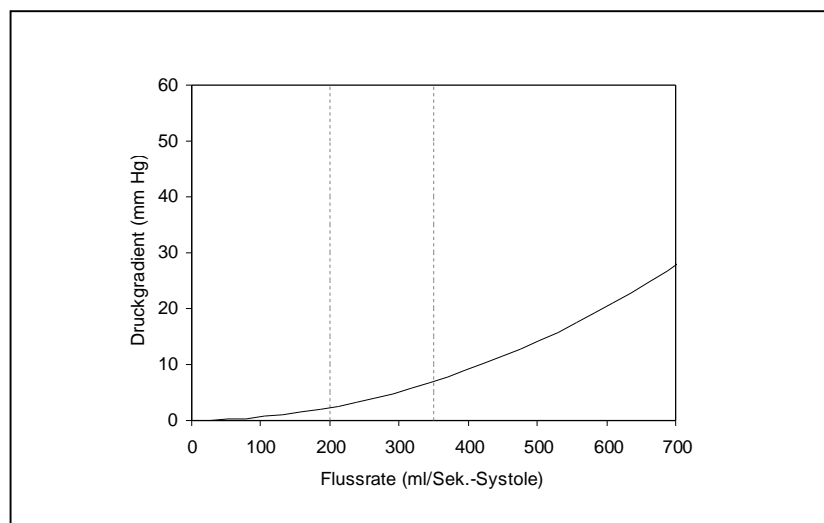


Abbildung 1.9: Beziehung zwischen mittlerem transvalvulären Druckgradienten und aortalem Fluss. Die vertikalen Linien schließen den Bereich des normalen Aortenflusses ein.

1.3.2.1.2 Regurgitation

Die Regurgitation oder Insuffizienz, die ebenso wie der Druckgradient bei allen momentan verfügbaren Prothesen auftritt, ist ein weiterer entscheidender hämodynamischer Parameter. Anders als der transvalvuläre Druckgradient ist die Regurgitation, wenn sich ihr Betrag auf eine gewisse Höhe beschränkt, nicht nur ein störendes, sondern vielmehr ein, insbesondere bei mechanischen Prothesen, erwünschtes Phänomen (48;49). Die Ursache hierfür gründet sich auf zwei

Beobachtungen. Erstens konnte nachgewiesen werden, dass eine gewisse Menge an Regurgitationsvolumen für die Initiation beziehungsweise für die Komplettierung des Klappenschlusses notwendig ist (49;50). Zweitens wird die Scharnierregion der Herzklappenprothesen, die eine sehr kritische Region mit hoher thrombogener Potenz darstellt (51-53), nur während der Regurgitation einem genügenden „wash-out“ ausgesetzt, das die Formation von Thrombi in diesem sensiblen Bereich verhindern kann (49;54).

Durch das aber meist beträchtlich hohe Volumen der Regurgitation bei künstlichen Herzklappen hat dieses Phänomen überwiegend hämodynamisch nachteilige Auswirkungen (49;55). Dies ist vor allem auf das Faktum zurückzuführen, dass die Flussgeschwindigkeiten innerhalb des Regurgitationsjets den drei- bis fünffachen Betrag der Spitzengeschwindigkeit im transvalvulären Vorwärtsfluss während der Systole erreichen, da die transvalvulären Druckunterschiede diastolisch acht- bis zehnmal so hoch sind wie systolisch (51;55-57). Daraus resultiert eine deutlich erhöhte Schubspannung („shear stress“), die auf die zellulären Blutbestandteile Einfluss nimmt (52;56;57).

Der Betrag des Regurgitationsvolumens kann somit als Indikator für die thrombogene und hämolytische Potenz künstlicher Herzklappenprothesen herangezogen werden (49). Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Menge des auftretenden Regurgitationsvolumens einerseits von der Größe und dem Modell der Herzklappenprothese entscheidend beeinflusst wird, andererseits aber auch abhängig ist von dem in der Aorta ascendens herrschenden, mittleren Druck während der Diastole (45;56).

Sowohl das Auftreten eines hämodynamisch wirksamen transvalvulären Druckgradienten als auch eines gesteigerten Regurgitationsvolumens resultiert in einer Zunahme des transvalvulären Energieverlustes und einer damit verbundenen Mehrbelastung des linken Ventrikels (45;48;49;56;58) (vgl. Punkt 1.4).

1.3.2.1.3 Effektive Klappenöffnungsfläche

Einen weiteren etablierten Parameter für die Beurteilung der Hämodynamik einer Herzklappe stellt die nach der von Gorlin und Gorlin im Jahr 1951 entwickelten Gorlin-Formel (59) berechnete, aortale Klappenöffnungsfläche dar. Klinisch findet die Gorlin-Formel ihre Hauptanwendung in der Beurteilung des Stenosegrades von nativen

Herzklappen. Sie dient somit auch zur Indikationsstellung für den operativen Aortenklappenersatz (3).

Daneben wird sie aber auch zur Evaluation des hämodynamischen Verhaltens von künstlichen Herzklappenprothesen herangezogen. Dabei ist die berechnete Fläche allerdings – anders als bei nativen Klappen – nicht als tatsächliche, anatomische Öffnungsfläche, sondern vielmehr als funktionelle, effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese zu werten, die sich aus dem speziellen transvalvulären Druck- und Flussverhalten der Herzklappenprothese ableitet das heißt die effektive Klappenöffnungsfläche entspricht der Fläche, die dem systolischen Vorwärtsfluss tatsächlich zur Verfügung steht (56;60-63).

Der Normbereich der Klappenöffnungsfläche liegt für eine gesunde native Aortenklappe je nach Klappengröße zwischen 2,6 bis 3,5 cm² (3). Eine Klappenöffnungsfläche unter 0,8 cm² ist ein deutliches Indiz für eine schwer stenosierte Aortenklappe (3).

Bei Herzklappenprothesen in Aortenposition können sich durchaus Öffnungsflächen finden, die unterhalb dieses Normbereiches liegen. So weisen zum Beispiel mechanische Prothesen mit einem Innendurchmesser von 19 mm eine effektive Öffnungsfläche von nur 0,9-1,4 cm² auf (64). Beträge in diesen Größenordnungen sind als Hinweis für eine Obstruktion durch die künstliche Herzklappenprothese zu werten, die eine hämodynamisch vergleichbare Auswirkung haben wie eine stenosierte native Klappe (65).

Ebenso wie bei nativen Klappen korreliert die Klappenöffnungsfläche bei künstlichen Herzklappen mit der Klappengröße, wobei bei biologischen Klappenprothesen gegenüber mechanischen vergleichbarer Größe eine deutlich reduzierte effektive Fläche zu beobachten ist (46;66).

1.3.2.1.4 Strömungsprofile

Die Kenntnis der Strömungsprofile ist ein weiterer wichtiger Bestandteil für das Verständnis des hämodynamischen Verhaltens von Herzklappenprothesen. Hierzu können insbesondere Particle-Imaging-Velocimetry-, Laser-Doppler-Anemometry- und Magnetresonanz-Tomographie-Untersuchungen einen großen Beitrag leisten (67-69). Zahlreiche bereits durchgeführte Untersuchungen dieser Art zeigten, dass alle Herzklappenprothesen je nach Art ihres Ventilmechanismus differente, inhomogene

Flussprofile generieren, die sich deutlich von dem Flussmuster einer nativen Klappe unterscheiden, welches homogen, annähernd zirkulär ist (48;56;70).

Eine detaillierte Analyse des valvulären und postvalvulären Flussfeldes fördert darüber hinaus das Verständnis für die Ätiologie der hämolytischen und thrombogenen Potenz von Kunstklappen. Die inhomogenen Flussprofile sind geprägt durch das Nebeneinander von Zonen mit hoher Flussgeschwindigkeit und Stagnationsbereichen (55;71). An der Grenze zwischen diesen beiden Bereichen entstehen hohe Geschwindigkeitsgradienten, die eine hohe Schubspannung („shear stress“) sowie Turbulenzen bedingen, was bei den zellulären Blutbestandteilen ebenso wie bei den Endothelzellen der Aortenwand subletale bis letale Schädigungen hervorrufen kann (55;56).

Im Folgenden sollen kurz die Strömungsprofile von den drei Prothesentypen vorgestellt werden, die den Hauptanteil an implantierten Kunstklappen ausmachen (Kippscheiben-Prothese, Doppelflügel-Klappe und Heterograft mit Stent; vgl. Abbildung 1.10).

Eine Kippscheiben-Prothese generiert aufgrund ihres Ventilmechanismus, der dem Vorwärtsfluss eine kleine und eine große Öffnungsfläche bietet, ein exzentrisches Flussmuster, das die Entstehung von Zonen mit sehr hohen Geschwindigkeitsgradienten begünstigt, die wiederum eine erhöhte Schubspannung (zum Beispiel Björk-Shiley®-Prothese: 1250 dyn cm^{-2} , 8 mm distal der Klappe (56)) zur Folge haben (70-73).

In dem Flussprofil einer St. Jude Medical®-Doppelflügel-Klappe mit drei Geschwindigkeits-Peaks spiegeln sich die durch die beiden Doppelflügel erzeugten drei Öffnungsbereiche der Prothese wider, wobei die beiden lateralen halbmondförmigen Öffnungsflächen circa 78 % der Gesamtöffnungsfläche stellen, die dem Vorwärtsfluss zur Verfügung steht. Die höchste Flussbeschleunigung allerdings wird in der zentralen Öffnung erreicht. Dieses Flussmuster mit seinem zentralen Hauptjet, das während der ganzen systolischen Ejektion zu beobachten ist, ist somit dem einer nativen Klappe schon eher angenähert, aber keinesfalls identisch mit diesem (58;74;75). Die im Flussfeld ermittelten Geschwindigkeitsgradienten sind vergleichsweise gering, wodurch auch die resultierende maximale Schubspannung (1150 dyn cm^{-2} , 8 mm distal der Klappe (56)) niedriger, allerdings gegenüber der nativen Klappe noch deutlich höher ist.

Überraschenderweise resultiert selbst aus der zirkulären Öffnung einer gestenteten biologischen Prothese kein zirkuläres, achsensymmetrisches Flussmuster, sondern ein tendenziell exzentrisches Flussprofil (58;71), dessen Ursache wohl in der Konstriktion des Vorwärtsflusses durch die nicht ganz öffnenden Klappenflügel zu sehen ist. Konsekutiv kommt es auch bei diesem Prothesentyp zum Auftreten erhöhter Geschwindigkeitsgradienten mit resultierender gesteigerter Schubspannung (71;76;77).

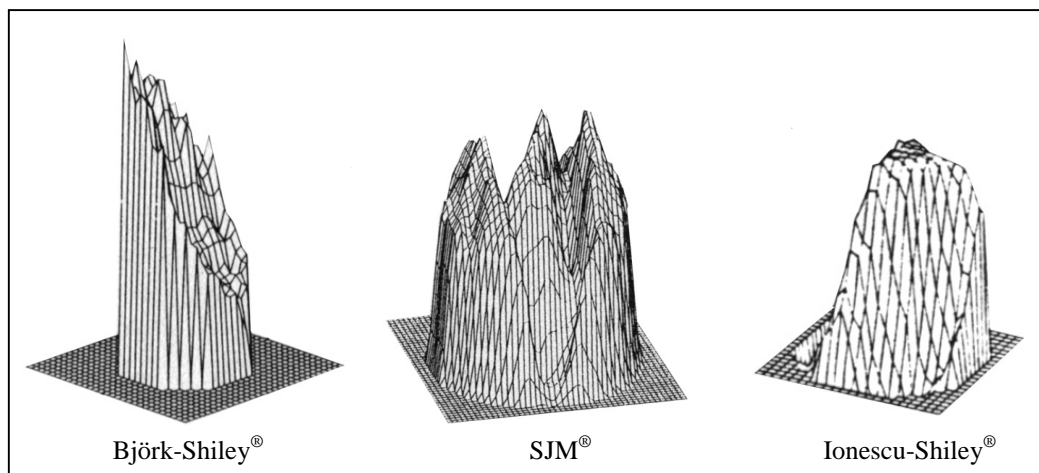


Abbildung 1.10: Strömungsprofile einer Kippscheiben-Prothese (Björk-Shiley®), einer Doppelflügel-Klappe (SJM®) und einer biologischen Prothese (Ionescu-Shiley®).

Als Resümee lässt sich an dieser Stelle feststellen, dass trotz der seit über 40 Jahre dauernden Entwicklung keine Herzklappenprothese das optimale hämodynamische Verhalten der gesunden nativen Klappe aufweist und, implantiert in Aortenposition, immer verantwortlich ist für eine Beeinträchtigung der ventrikulär-vaskulären Kopplung. Aus diesem Grund repräsentiert jede aortale Herzklappenprothese ein Strömungshindernis mit additionalen Energieaufwand für den linken Ventrikel (67;70).

1.3.2.2 Hämolysen und Thrombogenität

In verschiedenen In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass künstliche Herzklappen ein erhöhtes Potential für die Zerstörung zellulärer Blutbestandteile – insbesondere für Erythrozyten und Thrombozyten – aufweisen (44;56;78;79).

1.3.2.2.1 Hämolysen

An der intravasalen Lyse von Erythrozyten sind zwei Mechanismen maßgeblich beteiligt. Zum einen der Kontakt der Blutzellen mit dem körperfremden Material der Prothese, und zum anderen die Schubspannung, die beim Auftreten von

Geschwindigkeitsgradienten innerhalb des valvulären und postvalvulären Flussfeldes einer künstlichen Klappe entsteht (siehe Punkt 1.3.2.1.4; vgl. Abbildung 1.10).

Für Erythrozyten konnte in verschiedenen Experimenten ermittelt werden, dass bereits eine Schubspannung im Bereich von 1000-4000 dyn cm^{-2} über einen Zeitraum von einer Millisekunde zu einem letalen Effekt führt (80-82). Verringert sich die Expositionsauer auf nur 0,01 Millisekunden, tritt eine Hämolyse erst bei einer Schubspannung von 40.000 dyn cm^{-2} auf (76;82). Aus diesen Untersuchungen ist ersichtlich, dass Erythrozyten eine bestimmte Höhe an Schubspannung in Abhängigkeit von der Dauer der Exposition tolerieren.

Nach Schätzungen benötigt eine Blutzelle für die Passage einer Herzklappenprothese in Aortenposition etwa 1-10 Millisekunden (48). In diesem Zeitraum ist sie folglich der erhöhten Schubspannung exponiert. In Anwesenheit von körperfremden Oberflächen, wie es bei künstlichen Herzklappen der Fall ist, kann bereits eine geringere Schubspannung (10-100 dyn cm^{-2}) über diese Zeitdauer ausreichen, um eine Hämolyse zu verursachen (81).

In den Anfängen der Herzklappenchirurgie stellte die Hämolyse ein ernstes Problem dar. So zeigte zum Beispiel im Jahr 1970 eine Untersuchung von Patienten mit Ball-Käfig- und Kippscheiben-Prothesen bei 22,4 % der Patienten eine schwere und bei 67,3 % eine milde Hämolyse (80).

Bei den heute verwendeten Herzklappenprothesen tritt aufgrund der deutlich verbesserten Hämodynamik nur bei 40-85 % der Patienten eine milde chronische Hämolyse auf, die meistens subklinisch verläuft und endogen ohne Probleme kompensiert werden kann. Das Ansprechen auf eine Eisensubstitution ist sehr gut, allerdings in den meisten Fällen nicht indiziert (78;83).

In verschiedenen Studien konnten einige Faktoren eruiert werden, die den Grad der Hämolyse beeinflussen. So weist eine künstliche Herzklappenprothese in Mitralposition ein höheres hämolytisches Potential auf als in Aortenposition. Gleiches gilt für den Doppel-Klappenersatz (Mitral- und Aortenklappe) im Vergleich zum Einfach-Klappenersatz (78;80;81;83). Biologische Prothesen zeichnen sich, verglichen mit mechanischen Prothesen, durch eine geringere hämolytische Potenz aus (81;84). Unter den mechanischen Prothesentypen verursachen Ball-Käfig-Prothesen die stärkste Hämolyse, gefolgt von Doppelflügel-Klappen und Kippscheiben-Prothesen (78;83). Das

Material der künstlichen Herzklappe konnte als ein weiterer bestimmender Faktor für den Hämolysegrad ermittelt werden (83).

Eine dekompensierte hämolytische Anämie nach Herzklappenersatz ist heute sehr selten zu beobachten und ist in den Fällen, in denen sie vorkommt, meist assoziiert mit einer Dysfunktion der künstlichen Klappe. So führt zum Beispiel eine erhöhte Insuffizienz der Klappenprothese mit deutlich gesteigertem Regurgitationsvolumen zu einer verstärkten Hämolyse. Ein paravalvuläres Leck zeigt ähnliche Konsequenzen (84;85).

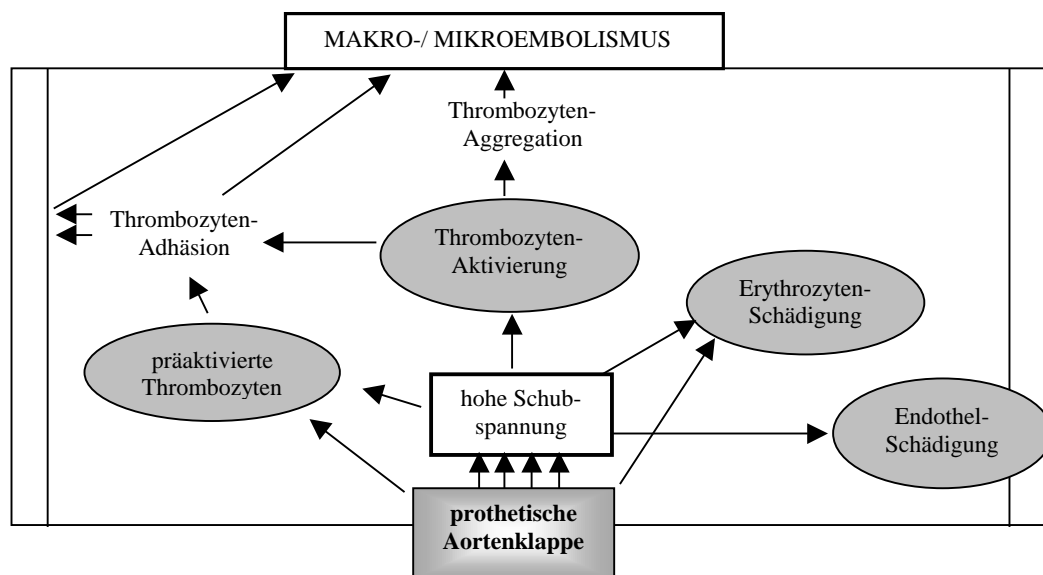


Abbildung 1.11: Mechanismen der hämolytischen und thrombogenen Potenz künstlicher Herzklappen.

1.3.2.2.2 Thrombogenität

Anders als die Hämolyse stellt die Thrombogenität von künstlichen, insbesondere mechanischen Herzklappen auch bei den neueren Klappenprothesen-Modellen nach wie vor ein ernstes Problem dar (55).

Als Hauptursache für die Thrombogenität ist ebenso wie für die Hämolyse die auf die Thrombozyten einwirkende, erhöhte Schubspannung zu nennen. Dabei zeigt sich eine nahezu lineare Abhängigkeit der Höhe der tolerierten Schubspannung von der Expositionsdauer (86-88), wobei Thrombozyten verglichen mit Erythrozyten wesentlich empfindlicher sind (76;89). So kann bereits eine Schubspannung von $100\text{-}500 \text{ dyn cm}^{-2}$ über eine Millisekunde ausreichen, um zu einer letalen Schädigung der Thrombozyten zu führen (89). Eine Schubspannung in dieser Höhe tritt perivalvulär selbst bei allen neueren Herzklappenprothesen auf (55;56).

Die Lyse der Thrombozyten ist wohl der entscheidende Faktor für die Initiation thrombembolischer Ereignisse. Allerdings kann bereits eine subletale Thrombozytenschädigung, hervorgerufen durch eine geringere Schubspannung, möglicherweise eine Thrombusformation zur Folge haben. Die Ursache liegt hierbei zum einen in der Ausschüttung aggregationsfördernder Substanzen, wie Adenosindiphosphat oder Serotonin, aus Thrombozytenvesikeln präaktivierter Plättchen, zum anderen in der Freisetzung von Substanzen aus der Thrombozytenmembran beziehungsweise in der Aktivierung von membranösen Rezeptoren. Beides führt zu einer Thrombozytenaggregation und schließlich auch zu einer Steigerung der Koagulabilität (87;89-91). Der Kontakt mit dem fremden Material der Klappenoberfläche forciert darüber hinaus die Thrombusentstehung (81;88) (vgl. Abbildung 1.11).

Neben der erhöhten Schubspannung sind allerdings noch die Stase- beziehungsweise Low-Flow-Zonen, insbesondere im Scharnierbereich der Prothesen, als wichtige Initiatoren der Thrombusformation an Kunstklappen zu nennen (51-53).

Wie die Hämolysen zeigen, weist auch die Thrombogenität eine Abhängigkeit vom Klappenmodell und Implantationsort auf. So weist eine Kunstklappe in Aortenposition ein höheres thrombogenes Potential auf als in Mitralposition. Darüber hinaus steigt bei Doppel-Klappenersatz die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse gegenüber singulärem Ersatz (8;86).

Aufgrund der Thrombogenität ist nach Implantation einer mechanischen Herzklappenprothese eine lebenslange antikoagulatorische Therapie unabdingbar (92). Unterbleibt diese, kommt es zu einem Anstieg der Inzidenz von Klappenthrombi, systemischer Emboli und plötzlichem Herztod (79). Allerdings muss wegen der lebenslangen Antikoagulation ein erhöhtes Hämorrhagie-Risiko mit seinen Folgen, eventuell bis hin zu letalen Komplikationen, in Kauf genommen werden. Die Inzidenz einer hämorrhagischen Komplikation liegt etwa zwischen 0,2-2,2 pro 100 Patienten pro Jahr (3).

Anders verhält es sich bei biologischen Prothesen. Hier findet sich ein deutlich erhöhtes Thrombogenitätsrisiko nur in den ersten drei postoperativen Monaten, weshalb während dieses Zeitraumes eine orale Antikoagulation anzuraten ist. Nach Ablauf dieser drei Monate hat meist eine völlige Endothelialisierung des Nahtringes, der bei biologischen Prothesen den einzigen nicht-endothelialisierten Anteil mit thrombogener Potenz

darstellt, stattgefunden. Die Inzidenz für ein thrombembolisches Ereignis liegt nach diesem Zeitraum ohne Antikoagulation bei 1-2 pro 100 Patienten pro Jahr. Damit besteht keine Indikation für eine lebenslange antikoagulatorische Therapie (3;8).

1.4 Energetik des linken Ventrikels

Der linke Ventrikel dient als pulsatile Pumpe, die den gesamten großen Kreislauf und somit alle lebenswichtigen Organe mit sauerstoffreichem Blut versorgt (37). Bei jeder Herzaktion transportiert der linke Ventrikel durch seine Kontraktion ein gewisses Blutvolumen in den Kreislauf. Die hierfür notwendige Energie, die zur Aufrechterhaltung der Perfusion des großen Kreislaufes dient, wird als effektive Energie bezeichnet. Ihr Betrag steht in Abhängigkeit zur Höhe des Schlagvolumens sowie zu den Druckverhältnissen in der Aorta (3;37).

Daneben entsteht, wie unter Punkt 1.3.1 beschrieben, ein für den linken Ventrikel belastender zusätzlicher transvalvulärer Energieverlust. Daraus ergibt sich eine linksventrikuläre Energiebilanz, bei der sich die **totale Energie** aus drei Anteilen zusammensetzt: (1) **effektive Energie** (ΔE_{eff}), (2) **transaortaler Energieverlust** (ΔE_{AO}) und (3) **transmitraler Energieverlust** (ΔE_{MI}) (44). Da der transvalvuläre Energieverlust allerdings bei gesunder nativer Aorten- und Mitralklappe keine signifikante zusätzliche hydraulische Leistung erfordert, kann als Näherung die effektive Energie mit der totalen Energie, die pro Herzschlag generiert wird, gleichgesetzt werden (40).

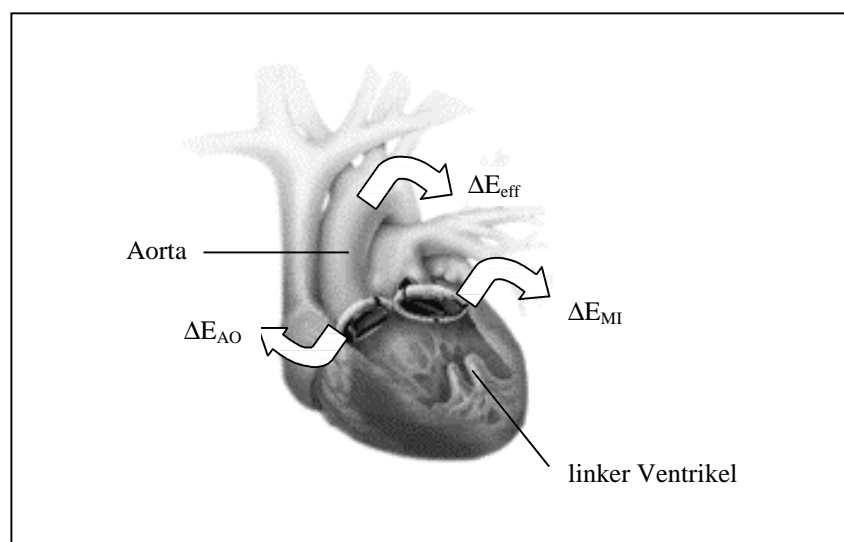


Abbildung 1.12: Linksventrikuläre Energiebilanz. ΔE_{eff} , ΔE_{AO} und ΔE_{MI} summieren sich zur totalen Energie des linken Ventrikels.

Erst im Falle einer erkrankten nativen Klappe oder eines Herzklappenersatzes durch eine künstliche Prothese kommt es für den linken Ventrikel durch den zusätzlichen hämodynamisch wirksamen Energieverlust über der betroffenen Klappe (vgl. Punkt 1.3.2.1) zu einer weiteren hydraulischen Belastung. Bei einer Herzklappenprothese beeinflussen unter anderem der transvalvuläre Druckgradient und das Regurgitationsvolumen die Höhe des transvalvulären Energieverlustes, der somit direkt aus dem spezifischen Klappen-Design resultiert (44).

Da der Betrag des transvalvulären Energieverlustes mit der Auftrittswahrscheinlichkeit einer intravasalen Lyse von Blutzellen korreliert, kann er auch als Indikator für eine potentielle Zellzerstörung herangezogen werden (44;49).

Die totale Energie, die physikalisch-hämodynamisch messbar ist, entspricht der extrinsischen Energie des linken Ventrikels, das heißt der nutzbaren hydraulischen Arbeit (40;44). Sie besteht hauptsächlich aus potentieller Energie (Druck-Volumen-Arbeit) und nur zu einem geringen Anteil (2-7 %) aus kinetischer Energie (43;93). Erst unter pathologischen Bedingungen, zum Beispiel bei Zunahme des Schlagvolumens beziehungsweise Abnahme der Elastizität der Aorta oder bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose, kann der Anteil der kinetischen Energie erheblich ansteigen und fast den gleichen Betrag wie die Druck-Volumen-Energie erreichen (37;94).

Der Anteil der extrinsischen Energie beträgt nur etwa 10-15 % der vom linken Herzen geleisteten Gesamtenergie bezogen auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Die restliche, intrinsische Energie geht als Wärme im Myokard verloren (43).

1.5 Künstliche Herz-Kreislauf-Modelle

„Die Untersuchung und Analyse der mechanischen Verhältnisse des innerhalb des Thierkörpers befindlichen Warmblüterherzens ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden... Am meisten dürfte der Umstand die Analyse erschweren, dass die Bewegungen unter sehr verwickelten mechanischen Bedingungen vor sich gehen, und dass man aus diesen Bedingungen nicht willkürlich eine Auslese treffen kann,...“ (Zur Dynamik des Herzmuskels. Otto Frank, 1895 (95)) Dieses Zitat beschreibt einen elementaren Grund, warum künstliche Herz-Kreislauf-Modelle seit über 100 Jahren einen unentbehrlichen Bestandteil in der Herz-Kreislauf-Forschung darstellen: die selektive Steuerbarkeit einzelner hämodynamischer Parameter innerhalb eines Modells.

Während dieser Periode durchliefen die Modelle zahlreiche Entwicklungsstufen. Zu Beginn der In-vitro-Untersuchungen waren Kreislauf-Modelle häufig ein Kompositum aus isolierten tierischen Organen und künstlichen Bestandteilen. Eines der wohl bekanntesten Modelle ist das von Ernest H. Starling 1897 entwickelte „Herz-Lungen-Präparat“, das aus einem Säugetier-Herz und einer Säugetier-Lunge bestand, dessen Körperkreislauf aber durch ein künstliches System ersetzt worden war, welches die äquivalente Funktion des arteriellen und venösen Gefäßbaumes übernahm (96).

In den letzten Jahrzehnten allerdings wurden zunehmend Kreislauf-Modelle etabliert, die sich komplett aus künstlichen Bestandteilen zusammensetzen. Insbesondere im Bereich der Medizintechnik und des Bioengineering finden derartige Herz-Kreislauf-Modelle zur Neuentwicklung beziehungsweise zur Evaluation von medizinischen Produkten häufig Verwendung. Die hämodynamische In-vitro-Evaluation von Herzklappenprothesen stellt dabei nur einen kleinen Ausschnitt dar.

Die früheste Methode für die In-vitro-Testung von Herzklappen beschrieb bereits Leonardo da Vinci 1513 in seinen *Quaderni d'anatomica II* (97). Den Anreiz für die Einführung der modernen In vitro-Studien lieferte insbesondere die bereits in der Einführung erwähnte erste erfolgreiche Herzklappenprothesen-Implantation im Jahre 1960 durch Nina Braunwald und Dwight Harken. Seit dieser Zeit wurden permanent neue In-vitro-Modelle entwickelt, um spezifische Fragestellungen hinsichtlich der Klappen-Hämodynamik zu untersuchen. Bei diesen Modellen lassen sich drei verschiedene Subtypen unterscheiden: (1) Modelle mit pulsativer Strömung, (2) Modelle mit stationärer Strömung und (3) Modelle zur Haltbarkeitsprüfung (sogenannte akzelerierte Abnutzungstest-Systeme) (97).

Zahlreiche noch ungeklärte Fragen im Bereich der Klappen-Hämodynamik machen eine Fortsetzung der In-vitro-Forschung notwendig, um das Ziel, die Entwicklung einer idealen Herzklappenprothese ähnlich der nativen Herzklappe, zu erreichen (16;67).

1.6 Fragestellung

1.6.1 Allgemeines

Das hämodynamische Verhalten der heute am meisten implantierten mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen ist in vitro unter physiologischen Implantationsbedingungen schon häufig studiert worden.

Wenig Berücksichtigung fand dagegen bisher die Betrachtung der Hämodynamik einer Herzklappenprothese, die sich **nicht** in einer physiologischen, horizontalen Position im aortalen Anulus befindet wie die native Aortenklappe, sondern in einer gekippten Implantationsposition, die, wie unter Punkt 1.2.3 ausgeführt, oft unumgängliche Folge einer Implantation bei Vorliegen einer schweren Sklerose und/oder Fibrose des aortalen Anulus sein kann. Diese Fragestellung zeigt somit unmittelbar klinische Relevanz.

In der vorliegenden experimentellen Arbeit wurde zunächst ein pulsatile, den linken Abschnitt des menschlichen Zirkulationssystems imitierendes, künstliches Herz-Kreislauf-Modell entwickelt, das im Bereich der Aortenklappe physiologische Strömungsbedingungen aufwies. Nach abgeschlossener Konstruktion und Justierung wurde das Modell einer Stabilitätsprüfung unterzogen, um seine konstante Funktionsweise zu gewährleisten.

Im Anschluss erfolgte die Evaluation des Einflusses der Implantationsposition auf das hämodynamische Verhalten einer Standard-Doppelflügel-Klappe in Aortenposition.

Hierzu wurden, gegliedert in drei Versuchsteile (Teil I-III) entsprechend den drei verwendeten Durchmessern einer St. Jude Medical®-AHPJ-Herzklappenprothese (21 mm, 23 mm und 25 mm), der transvalvuläre Druckverlauf und der transvalvuläre Volumenfluss in zwei Implantationspositionen (physiologische 0°-Implantationsposition versus gekippte 20°-Implantationsposition) unter zusätzlicher Berücksichtigung von drei Rotationswinkeln (0°, 45°, 90°) ermittelt.

Anhand strömungsmechanischer, klappenspezifischer Parameter sollte für jede Prothesengröße und jede Rotationsstellung das hämodynamische Verhalten der Herzklappenprothese in physiologischer, horizontaler Implantationsposition und in gekippter Implantationsposition unter der Hauptfragestellung, ob die gekippte Implantationsposition in einer entscheidenden Veränderung des hämodynamischen

Verhaltens einer Standard-Doppelflügel-Klappe in Aortenposition resultiert, evaluiert werden.

Unter Berücksichtigung der ermittelten Resultate sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- **Zeigen sich in regelrechter 0°-Implantationsposition Unterschiede im hämodynamischen Verhalten der Herzklappenprothese bezüglich der Prothesengröße?**
- **Nimmt die Rotationsstellung einen entscheidenden Einfluss auf das hämodynamische Verhalten der Herzklappenprothese in 0°-Implantationsposition?**
- **Beeinflusst der Klappendurchmesser das Verhalten der Herzklappenprothesen in 20°-Implantationsposition?**
- **Ist die Rotationsstellung ein entscheidender Faktor für die Hämodynamik von Doppelflügel-Klappen in 20°-Implantationsposition?**

1.6.2 Klinische Relevanz

Unter Einbeziehung themenrelevanter Literatur sollte in Bezug auf die erzielten Ergebnisse zu folgenden Fragen der klinischen Relevanz Stellung genommen werden:

- Inwieweit ist eine Übertragung der in vitro ermittelten Ergebnisse auf die In-vivo-Hämodynamik von Aortenklappenprothesen zulässig?
- Besteht die Möglichkeit anhand der erzielten Ergebnisse Aussagen über das physikalische, strömungsmechanische Klappenverhalten in der jeweiligen Implantationsposition zu treffen?
- Lassen sich aus den Ergebnissen konkrete kardiochirurgisch-operative Konsequenzen ableiten?
- Können bestimmte Gesetzmäßigkeiten abgeleitet werden, die im zukünftigen Entwicklungsprozess von künstlichen Herzklappenprothesen berücksichtigt werden sollten?

II. Material und Methoden

2.1 Mechanische Herzklappenprothesen

Für die In-vitro-Experimente wurde als Aortenklappe eine mechanische Doppelflügel-Klappe der **SJM[®] Masters-Serie (SJM[®]-AHPJ-505)** der Firma St. Jude Medical[®] Inc., USA mit drei verschiedenen Durchmessern (21 mm, 23 mm und 25 mm) verwendet. Diese Doppelflügel-Klappe setzt sich aus drei Teilen zusammen: einem Klappenring, zwei Klappenflügeln und einem Nahring (vgl. Abbildung 2.1).

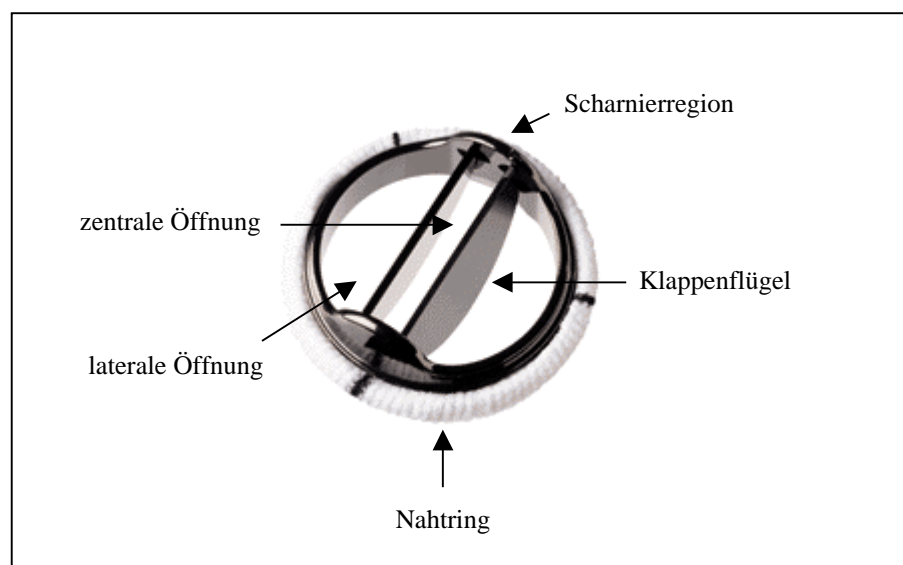


Abbildung 2.1: St. Jude Medical[®]-AHPJ-505-Herzklappenprothese.

Das Material des Klappenringes und der Klappenflügel ist ein Graphitsubstrat, welches mit pyrolysiertem Karbon beschichtet ist. Dieser isotropische Niedrigtemperatur-Kohlenstoff zeichnet sich durch eine gute Biokompatibilität, lange Haltbarkeit und relativ geringe Thrombogenität aus. Das Durchsetzen des Graphitsubstrates mit Wolfram gewährleistet postoperativ eine Röntgensichtigkeit der Herzklappenprothese (98).

Bei allen verwendeten Klappengrößen öffnen sich die Klappenflügel bis zu einem Winkel von 85° mit einem Öffnungsradius von 55°. Dadurch werden dem vom Ventrikel ausgetriebenen Schlagvolumen 85-90 % des gesamten anulären Aortendurchmessers ohne Flussbehinderung zur Verfügung gestellt (44). Der Winkel zwischen den beiden Flügeln beträgt im geöffneten Zustand 10-11°, im geschlossenen Zustand 120°. Die Kontrolle des Bewegungsradius der Klappenflügel erfolgt durch eine

Vertiefung in den Drehstutzen (Scharnierregion). Die Öffnung und der Schluss der beiden Klappenflügel erfolgt fast vollständig innerhalb des Klappenrings. Aufgrund ihrer Öffnungsgeometrie generiert die St. Jude Medical[®]-Doppelflügel-Klappe ein für künstliche Herzklappen sehr flaches Profil (98).

Der Polyester-Nahtring – sogenannter Hemodynamic Plus Aorten-Nahtring – aus gewebter Doppalvelours-Polyesterfaser ist bei der AHPJ-505-Serie horizontal am Klappenring befestigt. Seine Einnähung erfolgt in der Regel supraanulär, wodurch eine weitere Einschränkung der Klappenöffnungsfläche verhindert wird, was sich positiv auf das hämodynamische Prothesenverhalten auswirkt (26).

Bei allen Herzklappenprothesen der SJM[®]-Masters-Serie besteht die Möglichkeit, den Klappenring in situ zu drehen, nachdem die Klappe eingenäht worden ist (98).

Vom Hersteller werden für die hier verwendeten Prothesen folgende Angaben gemacht:

<i>Aortenherz- klappenprothese</i>	<i>Gewebeanulus- Durchmesser [mm]</i>	<i>Nahtringfläche (SRA) [cm²]</i>	<i>Klappenring- Innendurchmesser [mm]</i>	<i>Klappenöffnungs- fläche (KÖF) [cm²]</i>
21-SJM ^â -AHPJ	21,0	3,46	18,5	2,55
23 SJM ^â -AHPJ	23,0	4,16	20,4	3,09
25 SJM ^â -AHPJ	25,0	4,91	22,3	3,67

Tabelle 2.1: Technische Daten der SJM^â-AHPJ-Herzklappenprothese.

Als Mitralklappe diente im vorliegenden Herz-Kreislauf-Modell eine SJM[®]-Standard-Herzklappe (27 SJM[®]-M-101) mit einem Gewebeanulus-Durchmesser von 27 mm. Sie besteht aus dem gleichen Material und verfügt über eine identische Öffnungsgeometrie wie die oben beschriebene SJM[®]-AHPJ-Klappe. Der Nahtring, ebenfalls aus Doppalvelours-Polyesterfaser, ist allerdings nicht horizontal, sondern vertikal am Klappenring angebracht, was eine Reduktion der Klappenöffnungsfläche zur Folge hat (für die hier verwendete Prothesengröße: KÖF = 3,67 cm²). Eine In-situ-Rotation der Prothese ist nach erfolgter Implantation nicht mehr möglich (98).

2.2 Kunstherz

Als pulsatiler Flussgenerator für das künstliche Herz-Kreislauf-Modell wurde das **Berlin Heart Assist Device** der Firma Mediport Berlin Heart GmbH Kardiotechnik, Deutschland gewählt, welches seit 1990 als Kunstherz (Assist Device) für den Einsatz

am Menschen zugelassen ist. Aus diesem System erfolgte die Verwendung der folgenden Komponenten:

- Blutpumpe (80 ml)
- IKUS Antriebssystem 2000

Bei der Blutpumpe handelt es sich um einen semi-rigiden Kunstventrikel, an dessen Einfluss- und Ausflussbereich sich jeweils eine Dreisegeltaschenklappe als Ventil zur Erzeugung eines gerichteten Blutstromes befindet. Sowohl das Gehäuse der Blutpumpe als auch die Taschenklappen sind vollständig aus Polyurethan hergestellt. Im Anschluss an die Einstrom- bzw. Ausstrombahn befindet sich je ein abnehmbarer Konnektor aus Titan (99).

Alle Blutkontaktflächen der Blutpumpe sind nach dem Carmeda-Verfahren mit Heparin beschichtet und gewährleisten bei einem Einsatz in vivo eine geringe Thrombogenität (100).

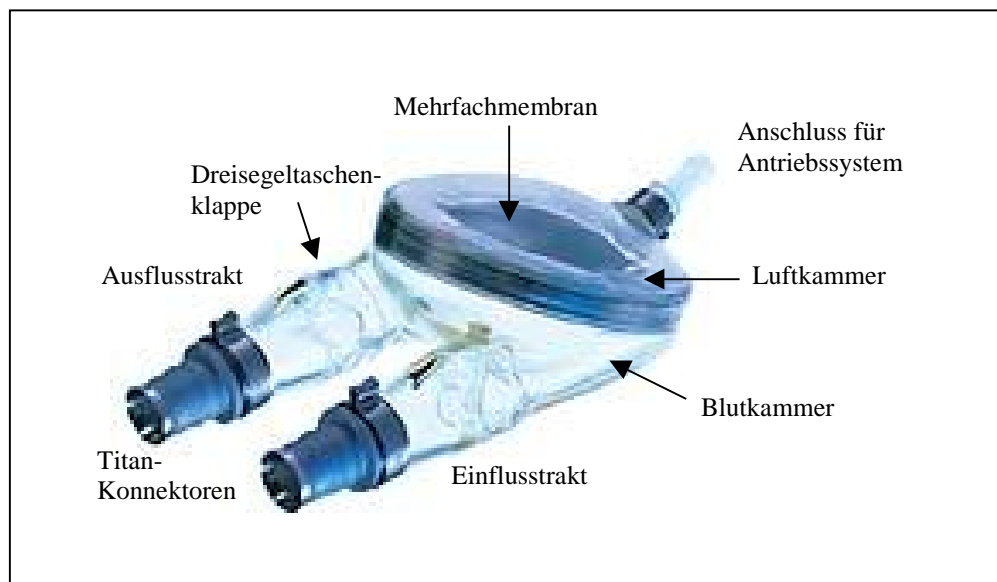


Abbildung 2.2: Berlin Heart Blutpumpe.

Der Innenraum der Blutpumpe unterteilt sich in eine Blutkammer und eine Luftkammer. In die Blutkammer ist ein Entlüftungsnippel integriert, über den angesaugte Luft mit Hilfe einer Kanüle entfernt werden kann, damit diese nicht in den Kreislauf gelangt. Die Trennung zur Luftkammer wird durch eine Mehrfachmembran realisiert, die bewegt durch Druckluftimpulse für die Füllung beziehungsweise Entleerung der Blutkammer sorgt (vgl. Abbildung 2.2). Diese Mehrfachmembran setzt sich aus drei Membranen zusammen. Die beiden der Luftkammer zugewandten Membranen sind die eigentlichen

Treibmembranen, welche die mechanische Belastung aufnehmen. Die dritte Membran, die sich direkt an der Blutkammer befindet, wird durch ihre spezielle Größenanpassung belastungsfrei gehalten und lediglich von den anderen Membranen passiv mitbewegt. Um ein reibungsloses Gleiten der Membranen aneinander zu gewährleisten, befindet sich in den intermembranösen Zwischenräumen Graphitpulver (99;101).

Die zur Funktion des Kunstherzens nötigen Druckluftimpulse erhält die Blutpumpe von dem Antriebssystem IKUS Driving System 2000 (siehe Abbildung 2.3). Als Verbindung dieser beiden Komponenten dient ein nicht-kompressibler Antriebsschlauch aus PVC, dessen Anschluss sich an der Luftkammer befindet. Das IKUS Driving System 2000 ist ein elektropneumatisches System, das in drei unabhängige Antriebseinheiten unterteilt ist. Jede dieser Antriebseinheiten besteht, neben Steuerungselektronik und Steuerungsventilen, aus einem Kompressor, einem Druckkessel und einem Vakuumkessel. Für die Generierung von konstanten Druckverhältnissen in den Kesseln sorgen die Kompressoren zusammen mit den Druck- und Vakuumbegrenzern. Mit Hilfe der Steuerventile an



Abbildung 2.3: Berlin Heart-Antriebssystem Ikus 2000.

jedem Kesselausgang können Druck und Vakuum so eingestellt werden, dass die Blutpumpen optimal arbeiten. Für den Betrieb einer Blutpumpe ist jeweils eine Antriebseinheit notwendig. Kommt das Berlin Heart Assist Device als biventrikuläres System zum Einsatz, steht eine dritte Antriebseinheit als Reserveeinheit zur Verfügung (99;100).

Für die Erzeugung einer pulsatilen Strömung im vorliegenden künstlichen Kreislauf wurde das Berlin Heart Assist Device nur als univentrikuläres System verwendet.

Die Steuerung der Antriebseinheiten erfolgt über einen integrierten Laptop. Als variable Antriebsparameter stehen die Herzfrequenz (Bereich: 30–150 Schläge pro min), der systolische Treibdruck (Bereich: 0–350 mm Hg), der diastolische Saugdruck (Bereich: 0–100 mm Hg) und die relative Systolendauer (Bereich: 20–70 %) zur Verfügung (99).

2.3 Modell-Fluid

Da die Motilität der Herzklappenprothesen im künstlichen Kreislauf zu jedem Zeitpunkt zu beobachten sein sollte, musste auf Blut als Modell-Fluid verzichtet werden. Es wurde als durchsichtiges Blutanalogen **0,9 %ige Natrium-Chlorid-Lösung** verwendet, die bei einer Umgebungstemperatur von 20 °Celsius eine Dichte von 1,0053 g/cm³ und eine Viskosität von 10,25 mPa × s aufweist. Zu den möglichen Fehlern für die ermittelten Parameter, die aus der Verwendung dieses Modell-Fuids resultieren, wird in der Diskussion unter Punkt 4.2.3 Stellung genommen.

2.4 Mess-Systeme

Zur Beurteilung des physikalisch-hämodynamischen Klappenverhaltens wurden der Volumenfluss über der Aortenklappe sowie die intravasalen Drücke vor und hinter der Klappe herangezogen. Darüber hinaus wurden auch der transmitrale Volumenfluss und Druckverlauf registriert. Alle Parameter wurden simultan erfasst und zur weiteren Auswertung von einem Personal Computer digital aufgezeichnet. Im Folgenden soll ein Überblick über die Funktionsweise der entsprechenden Mess-Systeme gegeben werden.

2.4.1 Druckmessung

Zur Erfassung der intravasalen Drücke wurde ein **Combitrans Monitoring-Set** (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in Kombination mit einem **Datex-Ohmeda AS/3 Compact Monitor** (Datex-Ohmeda Division, Finnland) verwendet.

Das Combitrans Monitoring-Set besteht aus mehreren Komponenten. Ein Bestandteil ist ein flüssigkeitsgefüllter Katheter, der in den Bereich des Gefäßes eingebracht wird, in dem der Druck gemessen werden soll. Die in dem Modell verwendeten flüssigkeitsgefüllten Katheter waren kürzer als 10 cm, wodurch die für diese Katheter typische Einschränkung der Messfrequenz auf ein Minimum reduziert werden konnte (46). Der Katheter steht in direkter, luftdichter Verbindung zum eigentlichen Messelement, dem Transducer. In seinem Inneren ist eine Siliciummembran eingebracht, die durch den Druck der Wassersäule, die sich im Katheter befindet, ausgelenkt wird. Der Druck der Wassersäule entspricht dabei dem intravasal herrschenden hydrostatischen Druck.

Nach dem piezo-resistiven Prinzip wandelt der Transducer die ermittelten Drücke in elektrische Signale um, die dem Datex Compact Monitor zugeleitet werden (102).

Um eine möglichst hohe Messgenauigkeit mit diesem Mess-System zu erzielen, muss gewährleistet sein, dass sich keine Luft im Katheter befindet. Weiterhin ist zu beachten, dass sich der Transducer auf derselben Höhe befindet wie die Katheterspitze, um Einflüsse durch den Schweredruck auf die Siliciummembran zu vermeiden.

Da der Transducer bereits kalibriert ist, ist eine Nachjustierung laut Herstellerangaben nicht erforderlich. Allerdings muss ein Abgleich gegen den atmosphärischen Luftdruck erfolgen.

Das Combitrans Monitoring-Set verfügt über einen Messbereich zwischen -50 bis +300 mm Hg. Die Messgenauigkeit wird mit $\pm 0,75$ mm Hg angegeben (102).

Mit dem Datex Compact-Monitor ist die simultane Erfassung von bis zu vier eingespeisten Drücken möglich. Nach erfolgtem Nullabgleich jedes einzelnen Druckkanals ist das System messbereit, und am Bildschirm erfolgt die Anzeige der gemessenen Drücke in Form von Kurvenverläufen. Der Messbereich des Compact Monitors reicht von -40 mm Hg bis +320 mm Hg. Die Messgenauigkeit wird vom Hersteller mit ± 5 % angegeben (103).

Die erfassten Drucksignale konnten, als Spannung vorliegend, direkt von den Analogausgängen des Monitors abgegriffen und damit einer kontinuierlichen Aufzeichnung zugeführt werden.

2.4.2 Flussmessung

Zur Erfassung des transaortalen Volumenflusses diente eine **perivaskuläre Ultraschallsonde** Typ A in Kombination mit dem Zweikanal **Flowmeter HT 207** der Firma Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA. Diese perivaskulären Typ A Ultraschallsonden sind speziell für die Erfassung von Volumenfluss auch unter turbulenten Strömungsbedingungen entwickelt worden.

Die nachstehende Tabelle gibt Auskunft über Größe und Anwendungsbereich der Ultraschallsonden, die für die vorliegende Arbeit herangezogen wurden (104):

<i>Sonden-Typ</i>	<i>Sondeninnendurchmesser [mm]</i>	<i>Gefäßdurchmesser [mm]</i>
24A	24,0	19–24
28A	28,0	22–28
32A	32,0	25–32

Tabelle 2.2: Transonic-Ultraschall-Flusssonden; Größe und Anwendungsbereich.

Wegen der unterschiedlichen Anwendungsbereiche richtete sich die Verwendung der einzelnen Ultraschallsonden nach der Größe der jeweiligen Herzklappenprothese. So diente für die Flussmessung über der 23- und 25-SJM[®]-AHPJ-Klappe die 28A-Sonde beziehungsweise über der 21-SJM[®]-AHPJ-Klappe die 24A-Sonde. Mit Hilfe der 32A-Sonde wurde der Volumenfluss über der Mitralklappe im Einflussbereich des Ventikels ermittelt.

Es erfolgte eine direkte Integration der entsprechenden Ultraschallsonde in den Gefäßverlauf des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells, um die Messung beeinträchtigende Brechungsflächen zu vermeiden und eine optimale akustische Kopplung zu erzielen.

Die Funktionsweise der Ultraschallsonden soll im Folgenden kurz erläutert werden:

Kernstück der Sonde sind vier integrierte Ultraschallwandler, die mit einer Frequenz von 1,2 MHz Ultraschallwellen aussenden beziehungsweise empfangen. Diese durchstrahlen X-förmig das Flussfeld, welches im Inneren der Sonde liegt. Dadurch erfolgt eine „Ausleuchtung“ des gesamten Querschnittes und somit des ganzen Flussfeldes.

Die Sonde arbeitet nach dem **Transit-Time-Prinzip** (36). Um eine gewisse Anschaulichkeit zu erreichen, soll dieses Prinzip am Beispiel einer etwas einfacheren Sondenvariante erklärt werden. Diese Sonde verfügt nur über zwei Ultraschallwandler, die sich an einer Seite des Gefäßes befinden, und einem mittig gegenüberliegenden Reflektor.

Durch die Ultraschallwandler, die abwechselnd sowohl als Sender als auch als Empfänger fungieren können, erfolgt eine gleichmäßige und völlige Durchstrahlung des Gefäßes. Jeder Messzyklus besteht aus zwei Phasen (104).

In der ersten Phase durchquert die vom Wandler 1 generierte Ultraschallwelle das Gefäß schräg stromabwärts und erreicht nach Reflexion und erneuter Durchstrahlung den Wandler 2, der als Empfänger dient.

= *Stromabwärtsmessung*.

In der zweiten Phase durchquert die vom Wandler 2 generierte Ultraschallwelle das Gefäß schräg stromaufwärts und erreicht nach Reflexion und erneuter Durchstrahlung den Wandler 1, der nun als Empfänger dient.

= *Stromaufwärtsmessung*

Gemessen wird in beiden Phasen jeweils die Laufzeit (Transit-Time) der Ultraschallwelle. Betrachtet man die erste Phase, erkennt man, dass die Ultraschallwelle mit der Strömung läuft – also stromabwärts. Dadurch erfährt die Ultraschallwelle eine Verkürzung ihrer Schalllaufzeit. Bei der Stromaufwärtsmessung hingegen kommt es zu einer entsprechenden Schallzeitverlängerung (36).

Die Schalllaufzeit ist proportional zur Flussgeschwindigkeit und zur Schalllaufstrecke. Aufgrund der homogenen Durchstrahlung können alle Schalllaufzeiten über den gesamten Gefäßquerschnitt erfasst werden. Um nun ein Maß für den momentanen Volumenfluss zu erhalten, ist die Bildung der Differenz zwischen beiden Phasen mit anschließender mathematischer Integration notwendig. Der auf diese Weise ermittelte momentane Volumenfluss wird ebenso wie das aufsummierte Minutenvolumen von dem Zweikanal-Flowmeter angezeigt.

Aus dem Messprinzip sind die Vorteile dieser Sonde ersichtlich. Die homogene, vollständige Durchstrahlung des Flussfeldes innerhalb des Sondenlumens gewährleistet die exakte Messung des Volumenflusses auch in Gefäßbereichen mit unterschiedlichen Flusszonen und stark wechselnden Geschwindigkeitsprofilen, wie sie in der Aorta ascendens anzutreffen sind. Weiterhin ist zu bemerken, dass nur strömende Anteile zur Berechnung des Volumenflusses beitragen. Somit erfüllt diese Flusssonde alle technischen Voraussetzungen, um beim Vorliegen einer turbulenten Strömung eine möglichst genaue Flussmessung zu erzielen (104).

In Analogie zu den Drucksignalen waren auch die Flusssignale an den Analogausgängen des Steuergerätes als Spannung verfügbar und konnten direkt abgegriffen werden. Mit dieser Messeinrichtung war es somit möglich, den momentanen Volumenfluss fortlaufend digital aufzuzeichnen und einer weiteren Auswertung zugänglich zu machen.

Die genaue Lokalisation der Druck- und Volumenfluss-Sensoren wird unter Punkt 2.5.6 detailliert beschrieben.

2.4.3 Zentrale Erfassung der Messdaten

Nach erfolgter Kalibration der Druck- und Flusssignale anhand der definierten Eichspannung, die an den Analogausgängen des Druck-Monitors und des Flowmeters vorlag, wurden die analogen Signalverläufe mit Hilfe eines **12 Bit A/D-Wandlers** (PC 16TR, BMC Messsysteme GmbH, Olching, Deutschland) digitalisiert und schließlich

von einem Pentium III-Personal Computer mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 50 Hz eingelesen. Ein spezielles Datenerfassungsprogramm, mit dem es möglich war, alle Druck- und Flusskanäle simultan und über einen bestimmten, zu wählenden Zeitraum fortlaufend zu erfassen, wandelte die Signale anhand der vorher durchgeführten Kalibration in absolute Größen um. Im Anschluss lagen die Daten im ASCII-Format vor und konnten somit einer weiterführenden Auswertung unterzogen werden.

2.5 Künstliches Herz-Kreislauf-Modell

2.5.1 Überblick

Im Folgenden soll gesondert auf jeden einzelnen Abschnitt des entwickelten künstlichen Herz-Kreislauf-Modells, das den großen Körperkreislauf imitiert, eingegangen werden (vgl. Übersichtsskizze in Abbildung 2.4). Dabei liegt an dieser Stelle der Schwerpunkt auf den entsprechenden technischen Daten.

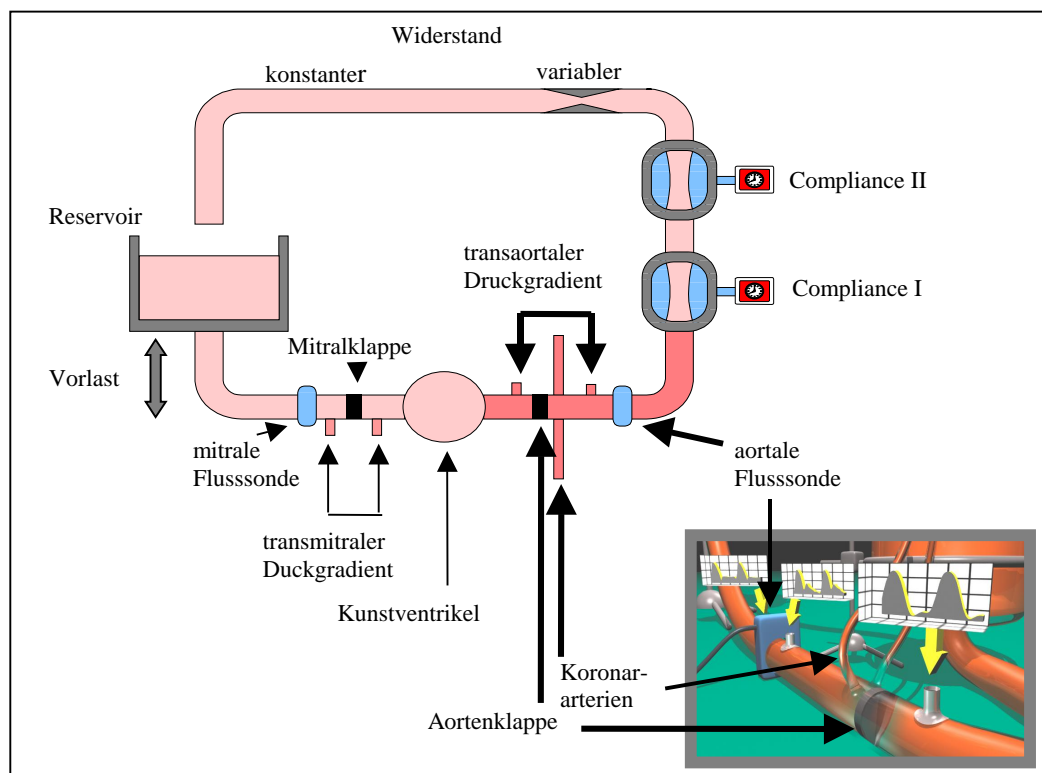


Abbildung 2.4: Skizze des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells.

Detaillierte Angaben zum Funktionsprinzip der einzelnen Abschnitte werden im Diskussionsteil der vorliegenden Arbeit abgehandelt.

Zur Orientierungshilfe erfolgt die Betrachtung der einzelnen Komponenten in Richtung des vorwärts gerichteten „Blutstromes“.

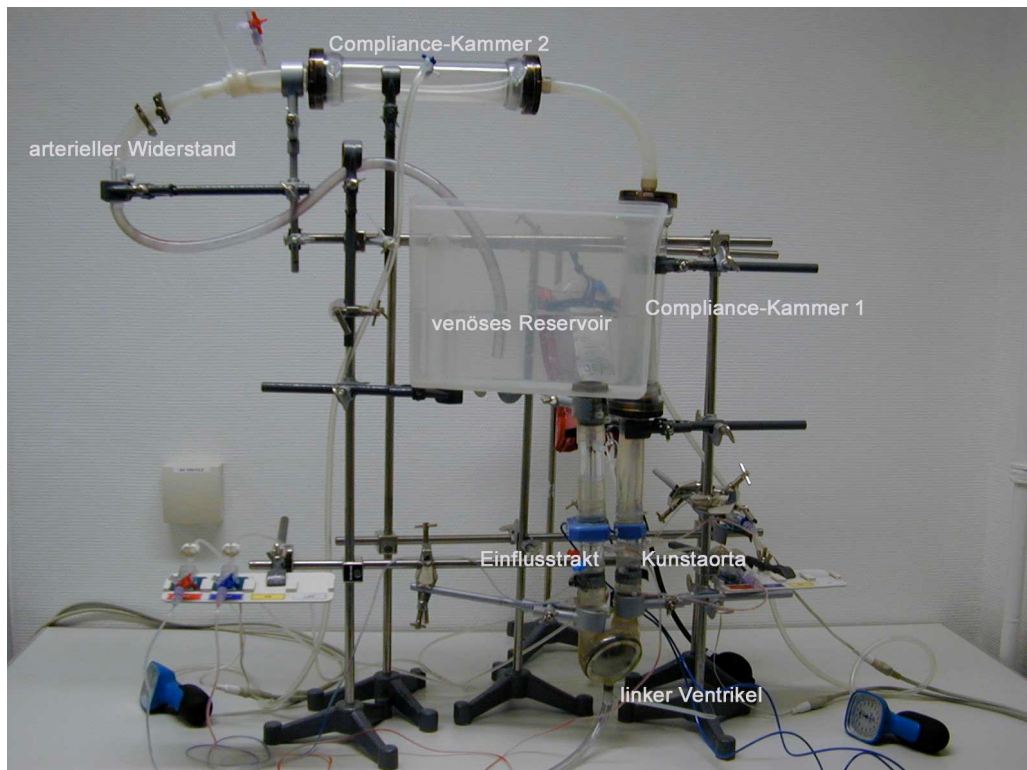


Abbildung 2.5: Gesamtansicht des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells.

2.5.2 Linker Ventrikel

Als linker Ventrikel diente eine **Berlin Heart Blutpumpe** mit einem Fassungsvermögen von 80 ml (vgl. Punkt 2.2). Um diese Blutpumpe als Bestandteil des Kreislauf-Modells einsetzbar zu machen, mussten einige Veränderungen vorgenommen werden. Im ersten Schritt wurden die Titan-Konnektoren abgenommen.

Des Weiteren wurden die nun nur noch aus Polyurethan bestehenden Einstrom- und Ausstrombahnen um etwa 2 cm gekürzt und die darin beherbergten Dreisegeltaschenklappen restlos entfernt, um den Querschnitt der Einstrom- und Ausstrombahnen zu vergrößern und auf den gleichen Durchmesser wie die nachfolgende Kunstaorta zu bringen. An Stelle der Einfluss- und Ausflusstrakte aus Polyurethan wurden 4,5 cm lange Acrylrohre (Innendurchmesser = 26 mm, Wanddicke = 2 mm) angebracht, die in ihrer Wandung mit je einem Anschlussstutzen für die intraventrikuläre Druckmessung versehen waren. Die Anschlussstutzen wurden ebenso wie die nachfolgend beschriebenen so in die Wandung integriert, dass weiterhin an diesen Stellen eine plane innere Oberfläche des Kreislauf-Modells vorlag. Der so

präparierte Ventrikel wurde mit Hilfe von Stativen in eine vertikale Position gebracht, so dass sein Einfluss- und Ausflusstrakt nach oben gerichtet waren (vgl. Abbildung 2.6).

2.5.3 Aorta mit Klappenhousing

An die oben beschriebene Ausflussbahn des Ventrikels erfolgte die Konnektion der „Kunstaorta“, die aus drei Abschnitten bestand (vgl. Abbildung 2.6). Für den ersten Abschnitt wurden entsprechend den drei verschiedenen Klappengrößen durchsichtige Silikonschläuche mit drei unterschiedlichen Innendurchmessern verwendet.

<i>Herzklappen-Prothese</i>	<i>Innendurchmesser des Silikonschlauches [mm]</i>
21-SJM [®] -AHPJ-505	22,0
23-SJM [®] -AHPJ-505	24,0
25-SJM [®] -AHPJ-505	26,0

Tabelle 2.3: Herzklappenprothesen mit entsprechender Kunstaorta.

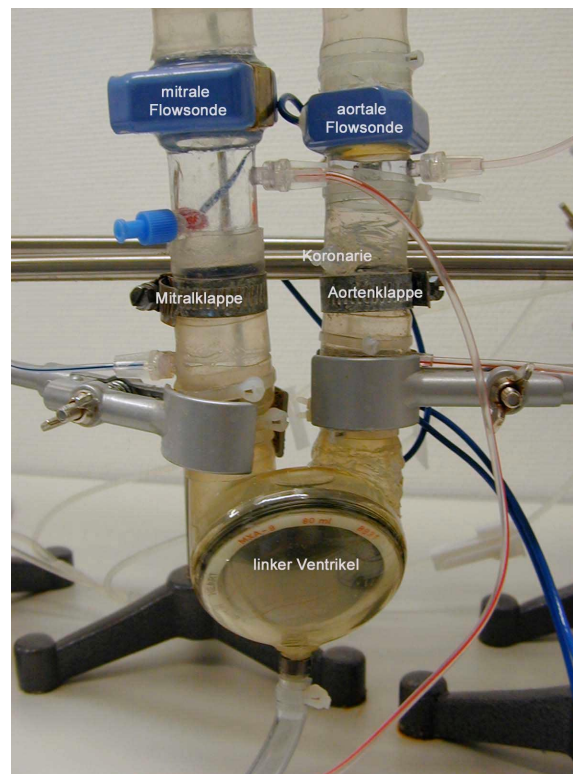


Abbildung 2.6: Modell-Detail-Aufnahme. Ventrikel mit Kunstaorta und Einflusstrakt.

Alle Schläuche verfügten über eine konstante Länge (5 cm) und Wanddicke (1 mm). Die mechanische Herzklappenprothese wurde in den entsprechenden Silikonschlauch eingebracht und von außen mit Hilfe einer verstellbaren Schelle fixiert, um ein Abrutschen der Prothese aus ihrer Position zu verhindern (= Klappenhousing).

Unmittelbar hinter der Herzklappenprothese wurden in anatomisch korrekter Position als Pendant zu den Koronararterien zwei dünnlumige Silikonschläuche an die Kunstaorta angebracht. Sie wurden allerdings in ihrem Verlauf komplett okkludiert, so dass sie nicht perfundiert wurden. Die Durchsichtigkeit der Kunstaorta erlaubte zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus eine Beobachtung des Klappenöffnungs- und Schließverhaltens.

Der zweite Abschnitt bestand aus einem 5 cm langen Acrylrohr, das über denselben Innendurchmesser verfügte wie die jeweilige Transonic-Ultraschall-Flusssonde, die direkt in das Acrylstück integriert worden war. Weiterhin befand sich am proximalen Acrylstück (Richtung Ventrikel) ein Anschlussstutzen für einen Druckkatheter zur Erfassung des Aortendruckes.

Anschließend bildete ein Silikonschlauch (Länge = 15 cm, Innendurchmesser = 26 mm, Wanddicke = 2 mm) den letzten Abschnitt der Kunstaorta. Die gesamte Kunstaorta wurde ebenso wie der Ventrikel vertikal positioniert.

2.5.4 Arterieller Schenkel

Der arterielle Schenkel des künstlichen Kreislauf-Modells, bestehend aus einem Compliance-Element und einer peripheren Widerstandskomponente, schloss sich unmittelbar an den letzten Abschnitt der Kunstaorta an.

Als **Compliance-Element** dienten zwei starre, zylindrische Behälter, in die jeweils ein hoch elastischer Silikonschlauch (Innendurchmesser = 5 cm, Wanddicke = 0,5 mm) eingebracht wurde. Zwischen dem Silikonschlauch und der Gehäusewandung befand sich ein luftdicht zu verschließender Raum, in den über einen Anschluss in der Gehäusewand zur Erzeugung eines bestimmten Druckes unterschiedliche Luftvolumina eingepumpt werden konnten. Das Einpumpen der Luft sowie die Messung des vorliegenden Druckes erfolgte für beide Kammern separat jeweils mit Hilfe eines geeichten Manometers.

Beide Compliance-Kammern wurden in Serie – die erste in vertikaler, die zweite nach Bildung einer sanften Krümmung des dazwischen liegenden 15 cm langen Silikonschlauches (Innendurchmesser = 1 cm, Wanddicke = 2 mm) in horizontaler Position – an die unter 2.5.3 beschriebene Kunstaorta konnektiert. Den Übergang zur peripheren Widerstandskomponente bildete im Anschluss an die zweite Compliance-Kammer ein 5 cm langer Silikonschlauch (Innendurchmesser = 1 cm, Wanddicke = 2

mm), in dessen Wandung ein Anschluss zur Entlüftung des Kreislaufs eingebracht worden war.

Die **periphere Widerstandskomponente** beinhaltete einen variablen und einen konstanten Anteil (vgl. Abbildung 2.4). Als variabler Anteil dienten zwei manuell verstellbare Schraubklemmen, die an einem 15 cm langen Silikonschlauch (Innendurchmesser = 1 cm, Wanddicke = 2 mm) angebracht waren. Der konstante Anteil bestand aus einem englumigen PVC-Schlauch (Länge = 40 cm, Innendurchmesser = 1 cm, Wanddicke = 2 mm).

Die periphere Widerstandskomponente bildete den letzten Teil des arteriellen Schenkels und somit die Überleitung zum venösen Schenkel.

2.5.5 Venöser Schenkel

Den Hauptbestandteil des venösen Schenkels des Kreislauf-Modells repräsentierte ein starrer, nach oben offener Kunststoffbehälter (= venöses Reservoir; Höhe = 20 cm, Breite = 26 cm, Tiefe = 8 cm). Während aller Versuche wurde darauf geachtet, dass sich in diesem Reservoir stets ein konstanter Pegelstand des Fluids von 10 cm befand. Den Zulauf zum venösen Reservoir bildete der letzte Abschnitt des arteriellen Schenkels – oben beschriebener PVC-Schlauch. Dieser wurde so positioniert, dass sein Ende von oben direkt in den Kunststoffbehälter reichte. Um zu verhindern, dass retrograd Luftblasen in den Kreislauf gelangen konnten, wurden die letzten drei Zentimeter des Schlauches in das Fluid getaucht.

Als Abfluss aus dem Reservoir diente ein weitleumiger Metallstutzen (Innendurchmesser = 28 mm), der direkt in den Boden des Kunststoffbehälters integriert worden war.

Die Überleitung zum linken Ventrikel bildete ein Acrylstück (Länge = 17 cm, Innendurchmesser = 28 mm, Wanddicke = 1 mm). Dieses war nach 12 cm interponiert von der Transonic-Flowsonde Typ 32A. Im weiteren Verlauf befand sich 1 cm nach der Sonde, in der Acrylwandung integriert, ein Anschlussstutzen für eine Druckmessung. Vor dem Übergang zum oben beschriebenen, präparierten Einflusstrakt des linken Ventrikels wurde als Pendant zur Mitralklappe in vivo die SJM[®]-Standardherzklappe (SJM[®]-M-101) eingebracht, die von außen ebenso wie die Aortenklappenprothese mit einer Schelle fixiert worden war. Als Klappenhousing diente ein 3 cm langer Silikonschlauch (Innendurchmesser = 28 mm, Wanddicke = 1 mm). Ein weiterer

Druckanschluss wurde im Einflusstrakt des Ventrikels 2 cm hinter der Mitralklappe eingebracht.

Zur Befestigung und Positionierungen der einzelnen Kreislaufkomponenten sowie der Messeinrichtungen dienten verstellbare Stative.

2.5.6 Lokalisierung der Messabnehmer

Obwohl bei den einzelnen Kreislauf-Komponenten bereits die Lokalisation der Messabnehmer beschrieben worden ist, soll im Folgenden noch kurz ein zusammenfassender Überblick gegeben werden.

Druckmessung:

Zur Ermittlung der transaortalen Druckverhältnisse wurde ein Druckabnehmer im Bereich des Ausflusstraktes des Ventrikels mit einem Abstand von 20 mm vor der Aortenklappe zur Bestimmung des intraventrikulären Druckes (P_V) positioniert. Ein weiterer wurde 50 mm hinter der Aortenklappe proximal der Flusssonde im Bereich der Kunstaorta zur Ermittlung des intraaortalen Druckes (P_{AO}) eingebracht (vgl. Abbildung 2.7).

Des Weiteren wurde zur Messung des Druckes über der Mitralklappe ein Druckmesser 20 mm hinter der Klappe im Einflusstrakt des Ventrikels und ein weiterer 40 mm vor der Klappe im Überleitungsstück zwischen venösem Reservoir und Einflusstrakt verwendet. Alle Druckabnehmer wurden seitlich an den Gefäßen direkt in

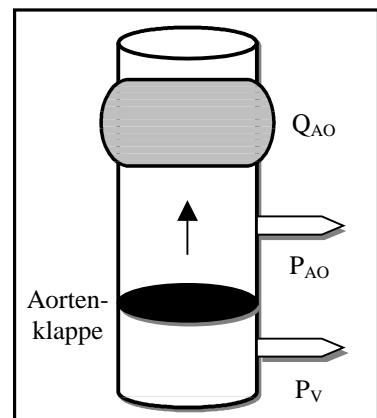


Abbildung 2.7: Lokalisation der Druckabnehmer und der Flusssonde an der Kunstaorta.

deren Wandung und somit senkrecht zur Strömung integriert. Durch diese Positionierung konnte ein Einfluss der dynamischen Komponente des Druckes auf die Messung weitestgehend verhindert werden (105).

Flussmessung:

Eine im Abstand von 60 mm distal der Aortenklappe in die Kunstaorta integrierte Transonic-Ultraschallsonde diente zur Erfassung des transaortalen Volumenflusses (Q_{AO}) (vgl. Abbildung 2.5 und 2.7). Eine zweite Sonde zur Ermittlung des Volumenflusses über der Mitralklappe wurde 50 mm vor der Mitralklappe in das venöse Überleitungsstück eingebracht.

2.6 Justierung des Herz-Kreislauf-Modells

Durch Justierung der einzelnen Kreislauf-Komponenten – Compliance-Kammern, peripherer Widerstand und Kunstherz – sollten konstante physiologische Druck- und Flussverhältnisse für den Zeitraum der Versuchsdurchführung geschaffen werden. Neben einem konstanten Schlagvolumen von 60 ml, einer konstanten Herzfrequenz von 70 Schlägen/Minute und einem physiologischen Systolenanteil von 40 % der Herzaktion sollten intraventrikulär und intraaortal physiologische Druck- und Flussverläufe erreicht werden.

Nachfolgende Auflistung gibt einen Überblick über die genaue Einstellung der Kreislaufkomponenten Kunstherz und Compliance-Kammern :

· *Kunstherz Berlin Heart Assist Device:*

systolischer Triebdruck:	130 mm Hg
diastolischer Saugdruck:	-2,5 mm Hg
relative Systolendauer:	40 %
Pumpfrequenz:	70 Schläge/min

· *Stationärer Druck in den Compliance-Kammern:*

Kammer 1:	10 mm Hg
Kammer 2:	5 mm Hg

2.7 Versuchsdurchführung

Alle Versuche wurden in den Laborräumen der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

2.7.1 Allgemeines

Für alle drei SJM[®]-AHPJ-Herzklappenprothesen erfolgte die Ermittlung des transvalvulären Druckverlaufes und des transvalvulären Volumenflusses unter Berücksichtigung dreier verschiedener **Rotationswinkel** (0°, 45°, 90°) in jeweils zwei verschiedenen **Implantationsebenen** (0° versus 20°). Die Definition des Rotationswinkels erfolgte in Bezug auf die Koronarostien. Bei einem Rotationswinkel von 0° befand sich der zentrale Öffnungsspalt exakt in der Mitte zwischen den beiden Koronarostien.

Ausgehend von dieser Position wurde die Prothese für den 45°-Rotationswinkel um genau 45° und für den 90°-Rotationswinkel um genau 90° gedreht (vgl. Abbildung 2.8).

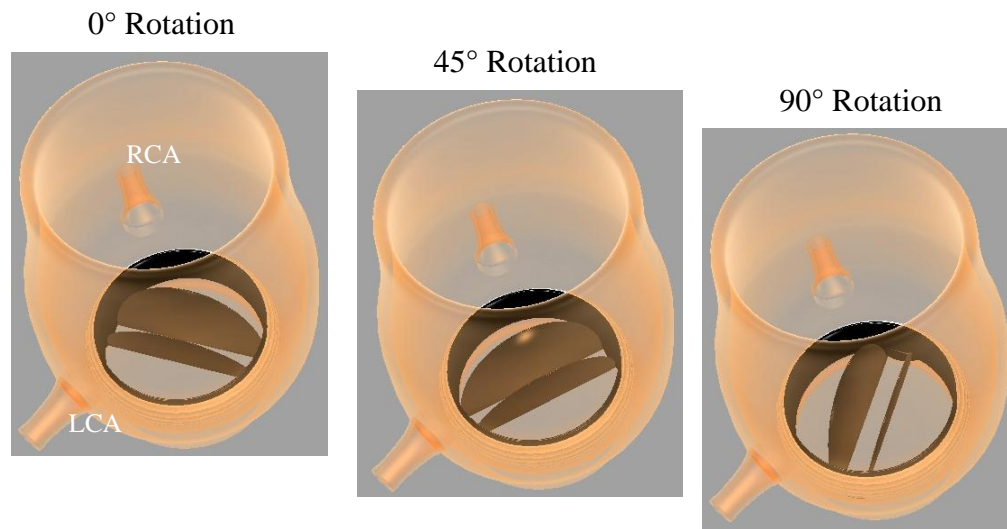


Abbildung 2.8: Rotationswinkel der Herzklappenprothese in Bezug zu den Koronararterien. (LCA = linke Koronararterie; RCA = rechte Koronararterie).

Die Implantationsposition, bei der die Klappe eine horizontale Lage in Bezug zur Wandung der Kunstaorta einnahm, wurde als „0°“ (no tilt) bezeichnet und, da sie der physiologischen Position einer nativen Aortenklappe in vivo entspricht, als Ausgangsstellung definiert. Die gekippte Implantationsposition („20°“, tilt) wurde durch Elevation der Klappe im akoronaren Sinus um einen Winkel von 20° erreicht (siehe Abbildung 2.9). Die genaue Positionierung erfolgte mit Hilfe eines Winkelmessers.

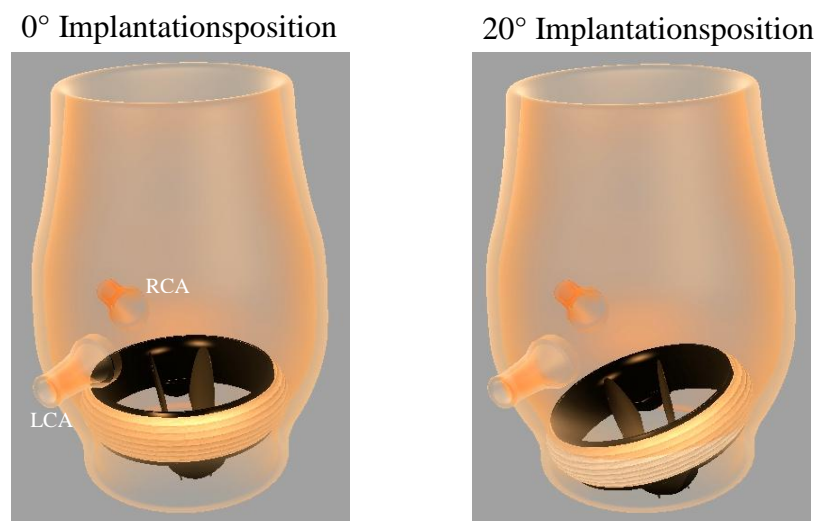


Abbildung 2.9: Implantationsposition 0° und 20° der Herzklappenprothese in der Kunstaorta. (LCA = linke Koronararterie; RCA = rechte Koronararterie).

2.7.2 Stabilitätsprüfung

Unter Verwendung der 23-SJM[®]-AHPJ-Prothese in physiologischer 0°-Implantationsposition wurde zunächst eine Versuchsreihe durchgeführt, deren Ablauf sich ebenso gestaltete wie der der später folgenden Versuchsteile, allerdings ohne Änderung der Implantationsposition.

Hierzu wurde im Anschluss an die Justierung der einzelnen Komponenten das Kunstherz in Betrieb gesetzt. Nach einer Einlaufzeit von etwa 10 Minuten war im künstlichen Kreislauf ein Steady-State erreicht, und es konnte mit den Messungen begonnen werden. Zunächst erfolgten 11 Messungen in einem 2-minütlichen Abstand, wobei sich je Einzelmessung die Aufzeichnung der Druck- und Flusssignale über jeweils 60 Sekunden erstreckte (= Messblock A). Nach Beendigung des ersten Messblockes wurde die Pumpaktivität des Kunstherzes für 20 Minuten unterbrochen. Anschließend wurde mit identischen Einstellungen der Modell-Komponenten nach Einhaltung der Einlaufzeit bis zum Erreichen eines Steady-State ein weiterer Block von 11 Messungen durchgeführt (= Messblock B).

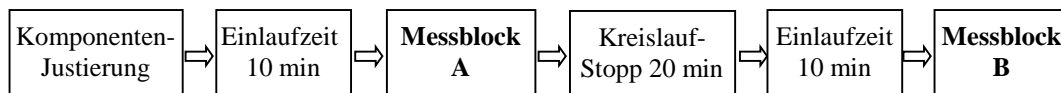


Abbildung 2.10: Schema zur Durchführung der Stabilitätsprüfung und der nachfolgenden Versuchsabschnitte.

Für die nachfolgende Analyse wurden als Parameter die maximalen, minimalen und mittleren Beträge der Ventrikel-Druckkurve, der Aorten-Druckkurve und der aortalen Flusskurve sowie das totale Schlagvolumen herangezogen (Ermittlung vgl. Punkt 2.8.2 und 2.8.4.1). Die Mittelwerte der Parameter aus beiden Messblöcken sollten hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes untersucht werden.

2.7.3 Praktische Versuchsdurchführung

Die Versuche zur Untersuchung des Einflusses der Implantationsposition auf die Hämodynamik der Herzklappenprothesen wurden in drei Teilen entsprechend der drei verschiedenen Größen der Herzklappenprothese durchgeführt.

	<i>Verwendete Klappenprothese</i>
Teil I	23-SJM [®] -AHPJ
Teil II	25-SJM [®] -AHPJ
Teil III	21-SJM [®] -AHPJ

Tabelle 2.4: Gliederung der Versuchsteile.

Jeder Teil gliederte sich in drei Versuchsabschnitte, wobei in einem Versuchsabschnitt der Datensatz für jeweils einen Rotationswinkel erhoben wurde. Für jede Rotationsstellung erfolgten wiederum Messungen in beiden Implantationspositionen (= Tilting). Folglich ergab sich für jeden der drei Versuchsteile folgendes Messblockschema:

		<i>Rotation</i>	<i>Tilting</i>
1. Versuchsabschnitt	Block A	0°	0°
	Block B		20°
2. Versuchsabschnitt	Block A	45°	0°
	Block B		20°
3. Versuchsabschnitt	Block A	90°	0°
	Block B		20°

Tabelle 2.5: Messblockschema der einzelnen Versuchsteile.

Der Versuchsablauf gestaltete sich ebenso wie für die Stabilitätsprüfung (vgl. Abbildung 2.10).

Zu Beginn jedes Versuchsabschnittes erfolgte die Justierung aller Kreislaufkomponenten wie unter 2.6 beschrieben. Nach abgeschlossener Justierung und 10-minütiger Einlaufzeit wurden im Block A **11 Messungen** (Dauer einer Messung = 60 Sekunden) im Abstand von 2 Minuten aufgezeichnet. Anschließend wurde die Prothese für den Block B in der 20°-Stellung positioniert und fixiert. Nach ihrer Fixierung erfolgte immer mit Hilfe eines Klappenspielers die Kontrolle der reibungslosen Bewegung der beiden Klappenflügel.

Zur Gewährleistung identischer Rahmenbedingungen für beide Implantationspositionen wurde die vor Beginn des Versuchsabschnittes erfolgte Justierung aller Kreislaufkomponenten für die Messungen des Blockes B, die analog zu Block A durchgeführt worden sind, konstant gehalten.

2.8 Verarbeitung und Auswertung der Rohdaten

Die simultane Erfassung und die digitale Aufzeichnung der Druck- und Flussdaten jeder einzelnen Messung über einen Zeitraum von 60 Sekunden mit einer Aufzeichnungsfrequenz von 50 Hz erlaubten es, den Echtzeitverlauf der einzelnen Parameter wiederzugeben. Nach Abschluss eines kompletten Versuchsabschnittes wurden die aufgezeichneten Datensätze einer weiteren Auswertung, zeitlich getrennt von den Versuchen, unterzogen. Hierfür stand ein eigens von der Arbeitsgruppe „Hämodynamik“ entwickeltes, mit Delphi programmiertes Auswertungsprogramm (*Analyzer*) zur Verfügung.

Nur die gemessenen transvalvulären Drücke und der Volumenfluss über der Aortenklappe fanden Eingang in die weiterführende Auswertung. Die zusätzlich bei jeder Messung registrierten Drücke und der Volumenfluss über der Mitralklappe fanden hierbei keine Berücksichtigung.

2.8.1 Mathematische Verarbeitung der Druck- und Flussdaten

Im ersten Schritt der Auswertung wurden aus den Absolutwerten der Rohdaten der Druck- und Flussparameter mit Hilfe des Analyzers jeweils ein Kurvenverlauf des aortalen Druckes, des intraventrikulären Druckes sowie des aortalen Volumenflusses generiert.

Bevor aus diesen Kurvenverläufen die Beträge für maximalen, minimalen und mittleren Wert der verschiedenen Parameter ermittelt werden konnten, waren zur Erhöhung der Genauigkeit noch einige Schritte im Vorfeld notwendig.

2.8.1.1 Kurvensynchronisierung

Aufgrund der etwas verzögerten Signaltransduktion der Druckmesseinrichtung im Vergleich zur Flussmesseinheit, zeigte sich bei der Generierung der Kurvenverläufe eine zeitliche Verzögerung der intraventrikulären und aortalen Druckkurve im Millisekunden-Bereich gegenüber der aortalen Flusskurve. Da es für die weiterführende

Auswertung von entscheidender Bedeutung war, dass keine derartige Phasenverschiebung bestand, wurde die Flusskurve minimal verschoben, so dass eine zeitliche Übereinstimmung mit den jeweiligen Druckkurven erzielt wurde.

Um eine korrekte Synchronisierung zu erhalten, wurden als Orientierungspunkte die sowohl in der aortalen Druck- als auch in der Flusskurve zu erkennenden Inzisuren herangezogen. Waren die Inzisuren deckungsgleich, wurde die Synchronisierung als korrekt durchgeführt betrachtet. Für die Verschiebung waren immer nur wenige Datenpunkte notwendig.

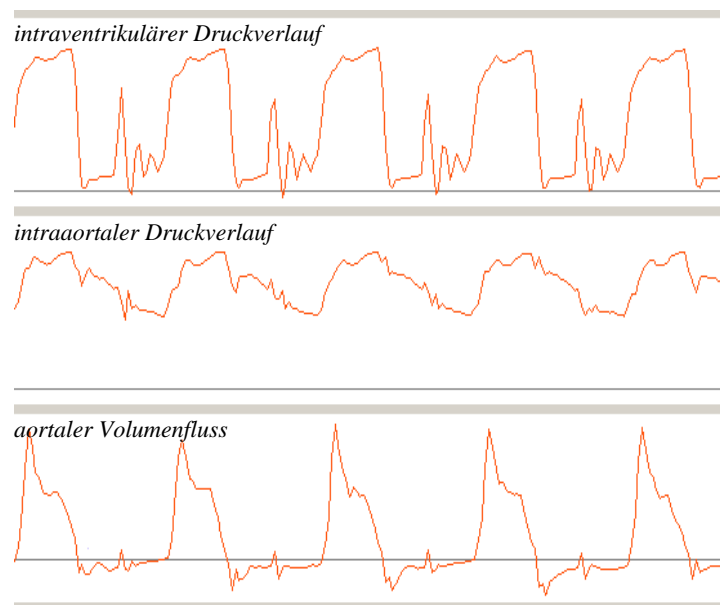


Abbildung 2.11: Transvalvuläre Druck- und Flussverläufe nach Synchronisierung.

2.8.1.2 Averaging (Mittelung) der Einzelschläge

Im weiteren Verlauf sollte aus den circa 68-70 aufgezeichneten Einzelschlägen jeder einzelnen Messung ein repräsentativer Schlag ermittelt werden. Dieses Vorgehen zielte darauf ab, Schwankungen oder einzelne Ausreißer vermindert zur Darstellung zu bringen. Die Generierung eines „typischen“ Schlages wurde mit Hilfe der Averaging-Methode erreicht. Hierbei erfolgte die Verschmelzung aller Einzelschläge jeder Druck- und der Flusskurve zu einem repräsentativen Herzschlag. Als Voraussetzung für das Averaging war die Zerlegung der drei Kurvenverläufe in ihre Einzelschläge notwendig. Zur Abgrenzung jedes einzelnen Herzschlages diente der Verlauf der aortalen Flusskurve.

Nach der isovolumetrischen Anspannungsphase ist in der Systole ein steiler Anstieg des aortalen Flusses bis zu seinem Maximalwert, den er bereits am Ende des ersten Drittels

der Systole erreicht hat, zu erkennen. Der Fußpunkt dieses steilen Anstiegs diente jeweils zur Platzierung der Markierungen.

Das Setzen dieser Markierungen erfolgte automatisch, sobald es zur Überschreitung eines, vorher vom Analyzer-Programm definierten, Schwellenwertes kam. Die Position der so gesetzten Marken wurde anschließend kontrolliert. Eventuell falsch gesetzte Markierungen wurden manuell korrigiert.

Die beschriebene Markierung der Einzelschläge fand zwar nur an der aortalen Flusskurve statt, da diese aber nach Durchführung der oben erläuterten Kurvensynchronisierung über die gleiche Zeitachse verfügte wie die intraventrikuläre und die aortale Druckkurve, waren die auf diese Weise gesetzten Marken ebenso für die beiden Druckkurven gültig.

Nachdem somit die Einzelschläge markiert waren, erfolgte im nächsten Schritt das eigentliche Averaging. Hierzu wurden die Einzelschläge der aortalen Flusskurve mit Hilfe der Software schrittweise übereinander projiziert. Jeder Einzelschlag, der bei diesem Verfahren manuell bestätigt wurde, ging in die Mittelungskurve (= repräsentativer Herzschlag) ein. Vereinzelt auftretende Kurvendeformierungen oder Signalfehler wurden verworfen und trugen nicht zur Mittelungskurve bei. Als Folge daraus ergab sich, dass die Mittelungskurve wegen der Elimination von zufälligen Schwankungen einen glatteren Verlauf aufwies als die ursprünglichen Einzelschläge und damit als stabilisierte Kurve angesehen werden konnte. Als Repräsentant für den typischen aortalen Flussverlauf ist sie der Ausgangspunkt für alle nachfolgenden Berechnungen.

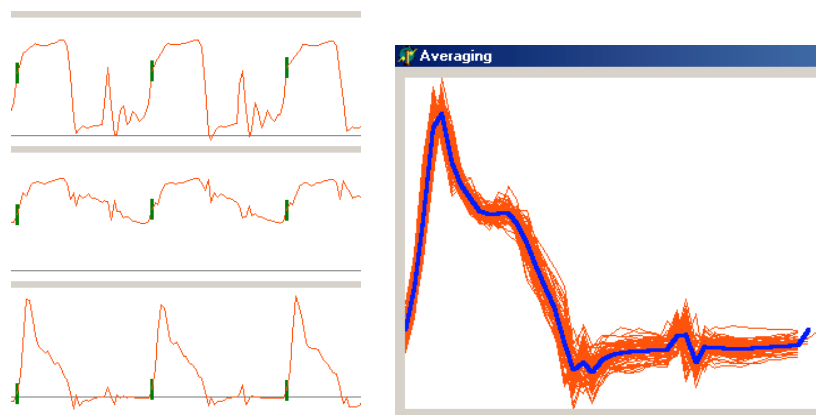


Abbildung 2.12: Setzen der Markierungen und Averaging zur Generierung des repräsentativen Herzschlages.

Automatisch erfolgte parallel die Generierung je einer Mittelungskurve für den intraventrikulären und den aortalen Druckverlauf. Nur diese beiden wurden, ebenso wie die Fluss-Mittelungskurve, für die weiterführende Auswertung herangezogen.

2.8.2 Mittlere Druck- und Flusswerte

Aus jeder generierten Mittelungskurve ermittelte die Software jeweils die Maxima, die Minima sowie die Mittelwerte aller Datenpunkte. Somit lagen nun die folgenden Werte der Druck- und Flussdaten vor:

- maximaler intraventrikulärer Druck (P_{Vmax}) in mm Hg
- minimaler intraventrikulärer Druck (P_{Vmin}) in mm Hg
- mittlerer intraventrikulärer Druck (P_{Vmean}) in mm Hg
- maximaler intraaortaler Druck (P_{AOmax}) in mm Hg
- minimaler intraaortaler Druck (P_{AOmin}) in mm Hg
- mittlerer aortaler Druck (P_{AOmean}) in mm Hg
- maximaler aortaler Volumenfluss (Q_{AOmax}) in ml/min
- minimaler aortaler Volumenfluss (Q_{AOmin}) in ml/min
- mittlerer aortaler Volumenfluss (Q_{AOmean}) in ml/min, was dem Herz-Zeit-Volumen (HZV) entspricht.

2.8.3 Druckkurvenanalyse / Transvalvuläre Druckgradienten

Zur Quantifizierung des aortalen transvalvulären Druckgradienten stehen unter Verwendung einer intravasalen Druckmessung zwei verschiedene Methoden zur Verfügung: zum einen der **maximale** (ΔP_{max}) und zum anderen der **mittlere transvalvuläre Druckgradient** (ΔP_{mean}) (3;40;42).

Die Berechnung dieser beiden Druckgradienten über der Aortenklappe erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Analyzers. Voraussetzung für die Berechnung war die Bestimmung der systolischen Ejektionszeit (T_{sys}), die dem Zeitintervall entspricht, in dem der linksventrikuläre Druck über dem Niveau des aortalen Druckes liegt, die Aortenklappe geöffnet ist, und somit Volumen vom Ventrikel ejiziert wird. Hierfür wurde wiederum die gemittelte aortale Flusskurve herangezogen. Betrachtet man die aortale Flusskurve, so ist zu Beginn der systolischen Austreibungsphase ein steiler Anstieg der Kurve bis zu ihrem Maximum zu erkennen. Anschließend erfolgt ein im

Vergleich zum Anstieg etwas gemäßigter Abfall der aortalen Flusskurve bis zum Durchlaufen der Nulllinie. Der Schnittpunkt mit der Nulllinie markiert das Ende der Systole beziehungsweise den Beginn der Diastole (3;38). An dieser Stelle erfolgte die manuelle Positionierung einer Markierung. Als Hilfestellung zur korrekten Plazierung wurde hierbei die ventrikulo-aortale Druckdifferenz optisch eingeblendet. Der Analyzer ermittelte nun automatisch die systolische Ejektionszeit (T_{sys}) in ms (siehe Abbildung 2.13).

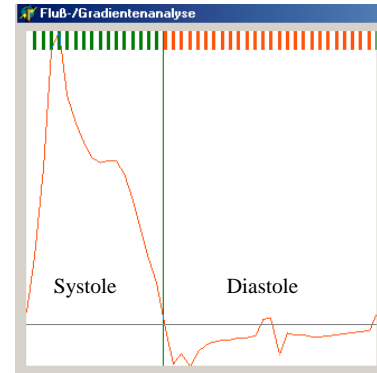


Abbildung 2.13: Abgrenzung von Systole und Diastole zur Erfassung von T_{sys} .

2.8.3.1 Maximaler Druckgradient

Der maximale oder auch peak-to-peak Gradient (ΔP_{max}) in mm Hg ist die Differenz aus maximalem Druck in der Aorta und maximalem intraventrikulärem Druck. Dieser Druckgradient hat keine unmittelbare physiologische Grundlage, da in vivo das Maximum des Ventrikeldruckes nie simultan mit dem Aortendruck-Maximum auftritt. Trotzdem hat sich dieser Parameter aufgrund seiner einfachen Ermittlung zur Quantifizierung des transvalvulären Druckgradienten etabliert (3).

$$\Delta P_{\text{max}} = P_{V\text{max}} - P_{A\text{omax}} \quad (\text{Gleichung 1})$$

2.8.3.2 Mittlerer transvalvulärer Druckgradient

Durch Bildung des Integrals der Druckdifferenz zwischen Aorta und linkem Ventrikel während der systolischen Ejektionszeit (T_{sys}) wurde der mittlere transvalvuläre Druckgradient (ΔP_{mean}) in mm Hg ermittelt (49).

$$\Delta P_{\text{mean}} = 1/T_{\text{sys}} \times \int_{T_{\text{sys}}} (P_V - P_{Ao}) dt \quad (\text{Gleichung 2})$$

Der mittlere Druckgradient ist Ausdruck des vorherrschenden transvalvulären Druckgradienten während der gesamten systolischen Ejektionsperiode (siehe Abbildung 2.14). Aus diesem Grunde ist er eine exaktere Annäherung an die tatsächlichen Verhältnisse als der maximale Druckgradient (3).

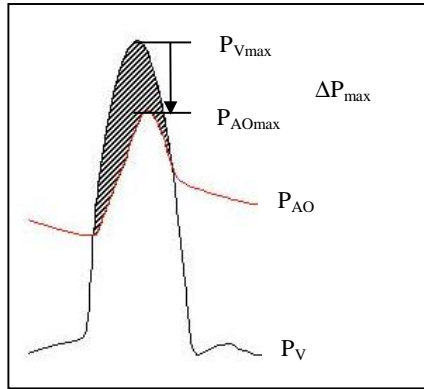


Abbildung 2.14: Maximaler transvalvulärer Druckgradient (ΔP_{\max}) und mittlerer transvalvulärer Druckgradient (ΔP_{mean} ; entspricht der schraffierten Fläche).

2.8.4 Flusskurvenanalyse

Um detailliertere Informationen über das hämodynamische Verhalten der Klappenprothese zu erhalten, wurden anhand der gemittelten Flusskurve außer den Maximal-, Minimal- und Mittelwerten noch weitere Parameter ermittelt.

2.8.4.1 Totales Schlagvolumen

Nach Bildung des Integrals für das Flusssignal über die Periode der systolischen Ejektionszeit (T_{sys}) lässt sich das Schlagvolumen ermitteln, das vom linken Ventrikel während eines Herzschlages ausgeworfen wird (= totales Schlagvolumen = SV_{tot} in ml) (44).

$$SV_{\text{tot}} = \int_{T_{\text{sys}}} Q_{\text{Ao}} dt \quad (\text{Gleichung 3})$$

2.8.4.2 Closure-, Leakage- und Regurgitationsvolumen

Das diastolische Intervall eines Herzzyklus kann im Hinblick auf die Klappenbewegung in zwei Abschnitte unterteilt werden. Den ersten Abschnitt stellt das Intervall dar, in dem der Klappenschluss erfolgt (= Closure-Intervall = T_{Cl} in ms).

Das **Closure-Intervall** ist ein guter Parameter, um eine Aussage darüber zu treffen, wie lange die Herzklappe für ihren Schließvorgang benötigt. An der Flusskurve wird dieser Abschnitt daran erkennbar, dass der Fluss steil unter die Nulllinie fällt, einen negativen Minimalwert annimmt, um sich anschließend wieder der Nulllinie anzunähern (44;106). Durch Integration des Flusssignals über das

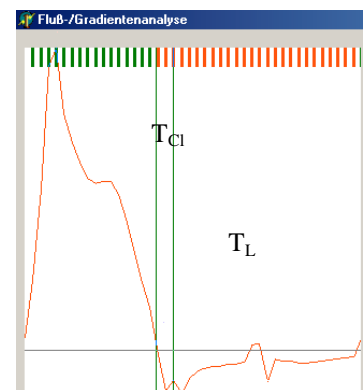


Abbildung 2.15: Zerlegung des diastolischen Intervalls in T_{Cl} und T_{L} .

Closure-Intervall erhält man das **Closure-Volumen** ($= V_{Cl}$ = Schließvolumen in ml) (44):

$$V_{Cl} = \int_{T_{Cl}} Q_{Ao} dt \quad (\text{Gleichung 4})$$

Der zweite Abschnitt entspricht dem Intervall, in dem sich die Klappe im geschlossenen Zustand befindet ($=$ Schlussintervall $=$ **Leakage-Intervall** $= T_L$ in ms). Während dieses Intervalls tritt die für jede künstliche Herzklappenprothese typische Regurgitation ($=$ Leakage) auf. Erkennbar ist dieses Leakage an dem Verlauf der Flusskurve unterhalb der Nulllinie fast während des gesamten Abschnittes. Analog zum Closure-Volumen kann auch das **Leakage-Volumen** (V_L) in ml durch Integration des Flusssignals über das Leakage-Intervall berechnet werden (44;49;56):

$$V_L = \int_{T_L} Q_{Ao} dt \quad (\text{Gleichung 5})$$

Durch Addition von Closure- und Leakage-Volumen erhält man das **Regurgitationsvolumen** ($= V_R$ in ml), das während der gesamten Diastole retrograd über die Aortenklappenprothese zurück in den Ventrikel fließt (44;49):

$$V_R = V_{Cl} + V_L \quad (\text{Gleichung 6})$$

2.8.4.3 Effektives Schlagvolumen, Herz-Zeit-Volumen

Das **effektive Schlagvolumen** (SV_{eff}) entspricht dem Anteil des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Schlagvolumens, das tatsächlich in den Kreislauf abgegeben wird und somit zur Aufrechterhaltung der Perfusion dient. Besteht keine Insuffizienz der Aortenklappe, so ist das effektive gleich dem insgesamt ausgeworfenen Schlagvolumen. Liegt eine Regurgitation über der Klappe vor, erhält man den Betrag des SV_{eff} in ml durch Subtraktion des Regurgitationsvolumens vom totalen Schlagvolumen (40).

$$SV_{eff} = SV_{tot} - V_R \quad (\text{Gleichung 7})$$

Nach der Berechnung des effektiven Schlagvolumens kann durch Multiplikation mit der Herzfrequenz (HF) schließlich auch das **Herz-Zeit-Volumen** (HZV) in l/min bestimmt werden (40). Die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute wurde vom

Auswertungsprogramm automatisch durch Auszählung aller Einzelschläge über den Aufzeichnungszeitraum von 60 Sekunden ermittelt.

$$\text{HZV} = \text{SV}_{\text{eff}} \times \text{HF} \quad (\text{Gleichung 8})$$

2.8.4.4 Regurgitationsfraktion

Wichtig für die Beurteilung des Einflusses des Regurgitationsvolumens auf das hämodynamische Strömungsverhalten ist es, seinen prozentualen Anteil am totalen Schlagvolumen (SV_{tot}) zu kennen.

Hierfür wurde als Parameter die Regurgitationsfraktion (RF) in % herangezogen (3;40).

$$\text{RF} = \frac{\text{SV}_{\text{tot}} - \text{SV}_{\text{eff}}}{\text{SV}_{\text{tot}}} \quad (\text{Gleichung 9})$$

2.8.5 Transvalvulärer Energieverlust über der Aortenklappenprothese

Der transvalvuläre Energieverlust stellt als mathematische Kombination aus transvalvulären Druck- und Volumenverlusten eine wichtige hämodynamische Größe dar, die als ein Maß für die additive Arbeitslast des Herzens zu werten ist, welche aus dem spezifischen Design und dem damit verbundenen, spezifischen hämodynamischen Verhalten der Herzklappenprothese resultiert (44;49;107).

Der transvalvuläre Energieverlust lässt sich in einen systolischen und einen diastolischen Anteil untergliedern. In der vorliegenden Arbeit fand nur der systolische transvalvuläre Energieverlust (ΔE_{sys}) in mJ Berücksichtigung:

$$\Delta E_{\text{sys}} = \int_{T_{\text{sys}}} [(P_V - P_{\text{AO}}) - \rho / 2 V_{\text{AO}}^2] \times Q_{\text{AO}} dt \quad (\text{Gleichung 10})$$

V_{AO} = aortale Flussgeschwindigkeit

ρ = Fluid-Dichte

2.8.6 Effektive Klappenöffnungsfläche

Die Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche in cm^2 erfolgte anhand der **Gorlin-Formel** (59). In dieser finden das Herz-Zeit-Volumen (HZV) in ml/min, die Herzfrequenz (HF) in Schläge pro Minute, die systolische Ejektionszeit (T_{sys}) in

Sekunden pro Herzschlag sowie der mittlere transvalvuläre Druckgradient (ΔP_{mean}) in mm Hg Berücksichtigung:

$$\text{EOA} = \frac{\text{HZV}}{44,3 \times T_{\text{sys}} \times \text{HF} \times \sqrt{\Delta P_{\text{mean}}}} \quad (\text{Gleichung 11})$$

Die Konstante 44,3 geht speziell für die Ermittlung der aortalen EOA in die Formel ein.

2.8.7 Discharge-Koeffizient

Über den Discharge-Koeffizienten (C_d) kann eine Beziehung zwischen der errechneten, effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA) und der theoretischen, rein geometrisch gemessenen Klappenöffnungsfläche (KÖF; laut Herstellerangaben) hergestellt werden. Der C_d ist somit ein Maß dafür, wie effektiv die tatsächliche, geometrische Öffnungsfläche der Herzklappenprothese vom transvalvulären Fluss ausgenutzt wird (60;108-110).

$$C_d = \frac{\text{EOA}}{\text{KÖF}} \quad (\text{Gleichung 12})$$

2.8.8 Performance-Index

Der Performance-Index (PI) erlaubt eine Aussage darüber, inwieweit die äußeren Klappenmaße (= Nahtring-Fläche = SRA, gemäß Herstellerangaben) für den Vorwärtsfluss über die Aortenklappe effektiv zur Verfügung stehen (109):

$$\text{PI} = \frac{\text{EOA}}{\text{SRA}} \quad (\text{Gleichung 13})$$

2.8.9 Aortale Klappen-Resistance

Die aortale Klappen-Resistance (R_{AO}) in dynscm^{-5} – hervorgerufen durch die geöffnete Aortenklappe – spiegelt denjenigen Widerstand wider, gegen den der linke Ventrikel das Schlagvolumen in die Aorta ascendens auswerfen muss (40;111;112). Ihre Berechnung erfolgt durch Bildung des Quotienten aus dem mittleren transvalvulären Druckgradienten (ΔP_{mean}) in mm Hg, der Herzfrequenz (HF) in min^{-1} , der systolischen

Ejektionszeit (T_{sys}) in Sekunden pro Herzschlag und der Konstante 1,33 dividiert durch das Herz-Zeit-Volumen (HZV) in ml/min.

$$R_{\text{AO}} = \frac{1,33 (\Delta P_{\text{mean}}) \times \text{HF} \times T_{\text{sys}}}{\text{HZV}} \quad (\text{Gleichung 14})$$

Die Klappen-Resistance ist neben dem transvalvulären Energieverlust ein Indikator für die zusätzliche Arbeitslast des linken Ventrikels, die durch die Aortenklappe hervorgerufen wird, beziehungsweise steht ihr Betrag in direkter Abhängigkeit zum speziellen Design der Aortenklappenprothese (111).

III. Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Die ersten beiden Abschnitte des Ergebnisteils sind orientiert an der Gliederung der Versuchsanordnung. Somit kommen zunächst die Ergebnisse der Stabilitätsprüfung des Herz-Kreislauf-Modells und die Teile I bis III zur Darstellung. Anschließend erfolgt die Vorstellung der Resultate der multivariaten, mehrfaktoriellen Varianzanalyse, welcher gezielt ausgewählte Parameter der Versuchsteile I bis III unterzogen worden sind.

Die Deutung der aus den einzelnen statistischen Tests ermittelten p-Werte erfolgte entsprechend dem einheitlichen statistischen Sprachgebrauch:

Irrtums- wahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$p > 0,05$	nicht-signifikant	(keine)
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$p \leq 0,001$	höchst signifikant	***

Tab. 3.1: Deutung und Codierung der p-Werte.

Signifikante Unterschiede der Mittelwerte werden in den einzelnen Tabellen mit der entsprechenden Symbolisierung gekennzeichnet.

Die graphische Darstellung der Parameter in Form von Balkendiagrammen erfolgt im Anhang ab Seite 106.

3.2 Stabilitätsprüfung

	Messblock A	Messblock B	p-Wert
P_{Vmax} [mm Hg]	$128,6 \pm 0,3$	$128,6 \pm 0,4$	0,95
P_{Vmin} [mm Hg]	$2,0 \pm 1,8$	$2,4 \pm 1,2$	0,56
P_{Vmean} [mm Hg]	$59,6 \pm 0,2$	$59,7 \pm 0,2$	0,91
P_{AOmax} [mm Hg]	$125,1 \pm 0,3$	$125,2 \pm 0,4$	0,15
P_{AOmin} [mm Hg]	$65,4 \pm 1,2$	$65,5 \pm 1,6$	0,58
P_{AOmean} [mm Hg]	$93,5 \pm 0,4$	$93,7 \pm 0,6$	0,39
Q_{AOmax} [ml/min]	$20751,2 \pm 437,9$	$20562,6 \pm 414,4$	0,31
Q_{AOmin} [ml/min]	$-1979,2 \pm 301,5$	$-2073,9 \pm 189,4$	0,39
Q_{AOmean} [ml/min]	$3815,7 \pm 39,8$	$3802,7 \pm 21,4$	0,35
SV_{tot} [ml]	$59,4 \pm 0,4$	$59,2 \pm 0,2$	0,23

Tab. 3.2: Mittlere Druck- und Flusswerte. Mittelwerte mit Standardabweichung. ANOVA.

Für keinen der zur Stabilitätsprüfung herangezogenen Parameter zeigte sich in der durchgeführten ANOVA mit anschließendem Tukey-Test eine signifikante Änderung der Mittelwerte im Messblock B verglichen mit Messblock A.

3.3 Teil I bis III

Bei allen Versuchen lag durchschnittlich ein intraaortaler Druck von **124 / 65 mm Hg**, ein intraventrikulärer Druck von **128 / 3 mm Hg** und eine konstante Herzfrequenz von **70 Schlägen pro Minute** vor.

Um eine gewisse Überschaubarkeit der ermittelten Daten zu erzielen, wird an dieser Stelle darauf verzichtet, alle erfassten Druck- und Flussparameter der Teile I-III detailliert wiederzugeben. Statt dessen erfolgt in Form von Tabellen, die im Anschluss kurz kommentiert werden, nur die Darstellung der wichtigsten hämodynamischen Parameter, die auch für die anschließende Diskussion der Fragestellung Relevanz haben.

Diese insgesamt 15 relevanten Parameter wurden zur besseren Orientierung in drei Gruppen unterteilt, die für jeden Versuchsteil jeweils zusammen in einer Tabelle präsentiert werden:

1. Druckparameter

- ΔP_{\max} maximaler transvalvulärer Druckgradient
- ΔP_{mean} mittlerer transvalvulärer Druckgradient

2. Flussparameter

- | | |
|--|--|
| • SV_{tot} totales Schlagvolumen | • V_{Cl} Closure-Volumen |
| • SV_{eff} effektives Schlagvolumen | • V_{R} Regurgitationsvolumen |
| • HZV Herz-Zeit-Volumen | • V_{L} Leakage-Volumen |
| • RF Regurgitationsfraktion | • T_{Cl} Closure-Intervall |

3. Klappenspezifische Parameter

- EOA effektive Klappenöffnungsfläche
- C_d Discharge-Koeffizient
- PI Performance-Index
- R_{AO} aortale Klappen-Resistance
- ΔE_{sys} systolischer transvalvulärer Energieverlust

Innerhalb eines Versuchsteils (entspricht einer Prothesengröße) wurde für jede Rotationsstellung mit Hilfe einer einfaktoriellen ANOVA und anschließendem a posteriori-Tukey-Test überprüft, ob die Änderung der Implantationsposition (von 0° nach 20°) der Herzklappenprothese einen signifikanten Einfluss auf die Mittelwerte der ausgewählten hämodynamischen Parameter nimmt. Als Ausgangswerte wurden dabei immer die Beträge der physiologischen 0°-Position definiert.

3.1.1 Teil I: SJM^â-AHPJ 23 mm

3.3.1.1 Druckparameter (Teil I)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
DP _{max} [mm Hg]	3,8 ± 0,1	3,6 ± 0,1 *	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,1 **	2,8 ± 0,1	3,9 ± 0,1 ***
DP _{mean} [mm Hg]	2,3 ± 0,2	4,4 ± 0,5 ***	2,2 ± 0,3	4,3 ± 0,1 ***	2,2 ± 0,1	3,5 ± 0,1 ***

Tab. 3.3: Transvalvuläre Druckgradienten. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil I. ANOVA.

Bei der 0°- und 45°-Rotationsstellung war durch Kippung der Herzklappenprothese eine geringe Abnahme des DP_{max} zu verzeichnen. Bei einem Rotationswinkel von 90° hingegen kam es zu einem signifikantem Anstieg des ΔP_{max}.

Eine gekippte Implantationsposition führte bei allen Rotationsstellungen zu einer höchst signifikanten Zunahme des DP_{mean}.

3.3.1.2 Flussparameter (Teil I)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
SV _{tot} [ml]	59,4 ± 0,3	59,4 ± 0,3	61,0 ± 0,4	55,8 ± 0,5 ***	59,6 ± 0,4	52,9 ± 0,4 ***
SV _{eff} [ml]	55,6 ± 0,4	50,4 ± 0,5 ***	57,6 ± 0,7	49,4 ± 0,9 ***	55,7 ± 0,6	47,9 ± 0,9 ***
HZV [l/min]	3,89 ± 0,03	3,57 ± 0,04 ***	4,03 ± 0,05	3,47 ± 0,06 ***	3,91 ± 0,03	3,35 ± 0,06 ***
V _R [ml]	3,9 ± 0,6	9,0 ± 0,5 ***	3,4 ± 0,5	6,5 ± 0,6 ***	3,8 ± 0,4	5,0 ± 0,9 ***
V _{Cl} [ml]	0,3 ± 0,1	1,9 ± 0,3 ***	0,4 ± 0,1	1,1 ± 0,2 ***	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1
V _L [ml]	3,6 ± 0,5	7,2 ± 0,6 ***	3,0 ± 0,5	5,4 ± 0,5 ***	3,4 ± 0,4	4,5 ± 0,7 ***
RF [%]	6,5 ± 0,9	15,2 ± 0,8 ***	5,6 ± 0,8	11,6 ± 1,1 ***	6,4 ± 0,7	9,4 ± 1,5 ***
T _{Cl} [ms]	27,0 ± 1,1	42,0 ± 1,3 ***	25,5 ± 1,3	46,4 ± 0,8 ***	27,7 ± 1,5	39,2 ± 2,2 ***

Tab. 3.4: Flussparameter. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil I. ANOVA.

SV_{tot}: In der 45°- und 90°-Rotationsstellung kam es nach Kippung der Prothese zu einer signifikanten Reduktion des SV_{tot}.

SV_{eff}, HZV: In der 20°-Implantationsposition war in allen Rotationsstellungen eine höchst signifikante Abnahme des SV_{eff} um 10 % (0°-Rotation) beziehungsweise um 14 % (45°- und 90°-Rotation) zu verzeichnen. Dies resultierte in einer signifikanten Reduktion des HZV auf 90 % beziehungsweise 86 % seines Ausgangswertes.

V_R, V_{Cl}, V_L, RF: Eine signifikante Zunahme des V_R war für alle Rotationswinkel festzustellen. Für das V_{Cl} resultierte die Kippung in einem signifikanten Anstieg der Ausgangswerte in der 0°- und 45°-Rotation, für das V_L in allen Rotationsstellungen. Somit stieg die RF bei jedem Rotationswinkel deutlich an.

T_{Cl}: Die gekippte Implantationsposition bedingte in allen Rotationsstellungen eine deutliche Verlängerung des T_{Cl} um durchschnittlich 30 %.

3.3.1.3 Klappenspezifische Parameter (Teil I)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
EOA [cm ²]	2,30 ± 0,09	1,55 ± 0,09 ***	2,56 ± 0,22	1,62 ± 0,02 ***	2,48 ± 0,07	1,70 ± 0,04 ***
C _d	0,74 ± 0,03	0,50 ± 0,03 ***	0,83 ± 0,07	0,52 ± 0,01 ***	0,80 ± 0,02	0,55 ± 0,01 ***
PI	0,55 ± 0,02	0,37 ± 0,02 ***	0,61 ± 0,05	0,39 ± 0,01 ***	0,60 ± 0,01	0,41 ± 0,01 ***
R _{AO} [dynscm ⁻⁵]	20,1 ± 1,4	40,9 ± 4,5 ***	17,5 ± 2,8	38,7 ± 0,8 ***	17,9 ± 1,0	33,0 ± 1,2 ***
DE _{sys} [mJ]	44,5 ± 3,0	57,7 ± 1,4 ***	34,4 ± 2,2	44,9 ± 2,4 ***	30,3 ± 4,0	70,3 ± 1,1 ***

Tab. 3.5: Klappenspezifische Parameter. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil I. ANOVA.

EOA, C_d und PI: Die Kippung der Herzklappenprothese ging in allen Rotationsstellungen mit einer Reduktion der EOA einher. In der 0°-Rotation reduzierte sich die Fläche auf 67 %, in der 45°- und 90°-Rotationsstellung auf 63 % beziehungsweise 69 % des Ausgangswertes. Der C_d und der PI verhielten sich analog zur EOA.

R_{AO}: Für alle Rotationswinkel verursachte die Kippung der künstlichen Herzklappe etwa eine Verdoppelung der R_{AO}.

DE_{sys}: Bei allen Rotationswinkeln bewirkte die Kippung der Herzklappenprothese einen deutlichen Anstieg des ΔE_{sys} . In der 0°- und 45°-Rotation stieg sein Betrag um etwa 30 %, in der 90°-Rotation sogar um 130 % an.

3.3.2 Teil II: SJM^â-AHPJ 25 mm

3.3.2.1 Druckparameter (Teil II)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
DP _{max} [mm Hg]	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1 ***	3,6 ± 0,3	2,8 ± 0,1 ***
DP _{mean} [mm Hg]	1,0 ± 0,2	3,2 ± 0,1 ***	1,0 ± 0,3	3,2 ± 0,1 ***	2,1 ± 0,3	4,7 ± 0,1 ***

Tab. 3.6: Transvalvuläre Druckgradienten. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil II. ANOVA.

Die 20°-Kippung führte in allen Rotationsstellungen zu einer deutlichen Zunahme des DP_{mean}. Eine Verdreifachung des Ausgangswertes war in der 0°- und 45°-Rotation zu verzeichnen. Hingegen kam es in der 90°-Rotation nur zu einer Verdoppelung. Anders verhielt es sich mit dem DP_{max}. Er stieg nur in der 45°-Rotation signifikant um 40 % an, während er in der 0°-Rotation unverändert blieb und in der 90°-Rotation sogar signifikant abnahm.

3.3.2.2 Flussparameter (Teil II)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
SV _{tot} [ml]	59,3 ± 0,5	56,9 ± 0,3 ***	59,0 ± 0,2	57,1 ± 0,2 ***	58,5 ± 0,4	52,9 ± 0,2 ***
SV _{eff} [ml]	53,3 ± 0,6	43,8 ± 1,0 ***	53,1 ± 0,3	45,9 ± 0,5 ***	53,3 ± 0,8	41,7 ± 0,5 ***
HZV [l/min]	3,73 ± 0,03	3,11 ± 0,06 ***	3,76 ± 0,02	3,27 ± 0,03 ***	3,80 ± 0,04	2,96 ± 0,03 ***
V _R [ml]	6,0 ± 0,5	13,1 ± 0,8 ***	5,8 ± 0,2	11,2 ± 0,5 ***	5,2 ± 0,7	11,2 ± 0,4 ***
V _{Cl} [ml]	0,4 ± 0,1	2,5 ± 0,3 ***	1,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1 ***	1,6 ± 0,1	2,2 ± 0,3 ***
V _L [ml]	5,6 ± 0,5	10,5 ± 0,7 ***	4,9 ± 0,2	9,2 ± 0,4 ***	3,6 ± 0,7	9,0 ± 0,4 ***
RF [%]	10,1 ± 0,8	22,7 ± 1,6 ***	9,9 ± 0,4	19,7 ± 0,8 ***	8,9 ± 1,2	21,2 ± 0,7 ***
T _{Cl} [ms]	33,2 ± 1,5	46,7 ± 0,1 ***	31,7 ± 1,4	41,2 ± 0,1 ***	32,0 ± 1,4	43,2 ± 1,3 ***

Tab. 3.7: Flussparameter. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil II. ANOVA.

SV_{tot}: In allen drei Rotationsstellungen zeigte sich eine höchst signifikante Abnahme des SV_{tot}. Am deutlichsten ausgeprägt war die Reduktion in der 90°-Rotation mit einer Verringerung um knapp 10 %.

SV_{eff}, HZV: Eine signifikante Verminderung des SV_{eff} und des HZV auf circa 80 % trat nach Kippung bei allen Rotationswinkeln auf.

V_R, V_{Cl}, V_L und RF: In allen drei Rotationsstellungen konnte in der 20°-Implantationsposition eine signifikante Zunahme des V_{Cl} und des V_L beobachtet werden. Insgesamt resultierte dies in einer annähernden Verdoppelung des V_R mit einem deutlichen Ansteigen der RF.

T_{Cl}: Im Vergleich zur 0°-Implantationsposition verlängerte sich das T_{Cl} signifikant um 30 % in der 45°-Rotation, um 35 % in der 90°-Rotation und um 41 % in der 0°-Rotation.

3.3.2.3 Klappenspezifische Parameter (Teil II)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
EOA [cm ²]	3,89 ± 0,64	1,69 ± 0,05 ***	3,64 ± 0,52	1,70 ± 0,06 ***	2,50 ± 0,18	1,33 ± 0,02 ***
C _d	1,06 ± 0,17	0,46 ± 0,01 ***	0,99 ± 0,14	0,46 ± 0,02 ***	0,68 ± 0,05	0,36 ± 0,01 ***
PI	0,79 ± 0,13	0,34 ± 0,01 ***	0,74 ± 0,11	0,35 ± 0,01 ***	0,51 ± 0,04	0,27 ± 0,01 ***
R _{AO} [dynscm ⁻⁵]	7,4 ± 2,1	32,0 ± 1,2 ***	8,4 ± 2,1	31,7 ± 1,6 ***	17,7 ± 2,3	49,0 ± 0,9 ***
DE _{sys} [mJ]	12,4 ± 2,0	21,4 ± 2,1 ***	17,2 ± 2,4	53,9 ± 0,9 ***	35,4 ± 1,8	59,8 ± 0,8 ***

Tab. 3.8: Klappenspezifische Parameter. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil II. ANOVA.

EOA, C_d und PI: Die EOA erfuhr durch die Kippung der Herzklappenprothese eine Verringerung um etwa 57 % in der 0°-Rotation, 53 % in der 45°-Rotation und 47 % in der 90°-Rotation ihrer ursprünglichen Fläche. Der C_d und der PI veränderten sich analog dazu.

R_{AO}: In der 20°-Implantationsposition konnte man eine Steigerung der R_{AO} um mindestens das 2,8-fache (90°-Rotation) beziehungsweise um maximal das 4,3-fache (0°-Rotation) beobachten.

DE_{sys}: Die Änderung der Implantationsposition von 0° auf 20° bewirkte bei der 0°- und 90°-Rotation eine Zunahme des ΔE_{sys} um 75 % beziehungsweise um 69 %. In der 45°-Rotation war sogar ein Anstieg auf das dreifache des Ausgangswertes zu verzeichnen.

3.3.3 Teil III: SJM^â-AHPJ 21 mm

3.3.3.1 Druckparameter (Teil III)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
DP _{max} [mm Hg]	3,6 ± 0,2	4,3 ± 0,2 ***	3,6 ± 0,2	4,4 ± 0,5 ***	3,9 ± 0,5	5,4 ± 0,1 ***
DP _{mean} [mm Hg]	4,2 ± 0,3	5,4 ± 0,3 ***	4,3 ± 0,2	5,7 ± 0,8 ***	4,3 ± 0,4	5,8 ± 0,5 ***

Tab. 3.9: Transvalvuläre Druckgradienten. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil III. ANOVA.

In allen drei Rotationsstellungen resultierte die gekippte Implantation sowohl in einer signifikanten Zunahme des DP_{max} als auch des DP_{mean}. Hierbei stieg der ΔP_{max} in der 0°- und 45°-Rotation um etwa 20 %, in der 90°-Rotation sogar um 39 %. ΔP_{mean} erhöhte sich in der 0°-Rotation um 29 %, in der 45°-Rotation um 33 % und in der 90°-Rotation um 35 %.

3.3.3.2 Flussparameter (Teil III)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
SV _{tot} [ml]	59,2 ± 0,4	58,0 ± 0,2 ***	58,2 ± 0,2	57,0 ± 0,2 ***	60,7 ± 0,7	57,6 ± 0,7 ***
SV _{eff} [ml]	57,0 ± 0,6	53,6 ± 0,5 ***	55,8 ± 0,3	52,4 ± 0,8 ***	58,4 ± 0,9	51,9 ± 0,8 ***
HZV [l/min]	3,95 ± 0,04	3,72 ± 0,03 ***	3,87 ± 0,02	3,64 ± 0,04 ***	4,06 ± 0,05	3,62 ± 0,05 ***
V _R [ml]	2,2 ± 0,4	4,4 ± 0,4 ***	2,5 ± 0,2	4,6 ± 0,8 ***	2,3 ± 0,2	5,7 ± 0,5 ***
V _{Cl} [ml]	0,14 ± 0,08	0,21 ± 0,10	0,16 ± 0,07	0,37 ± 0,25 **	0,10 ± 0,08	0,62 ± 0,17 **
V _L [ml]	2,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3 ***	2,3 ± 0,3	4,2 ± 0,6 ***	2,2 ± 0,2	5,1 ± 0,5 ***
RF [%]	3,7 ± 0,6	7,6 ± 0,6 ***	4,2 ± 0,4	8,1 ± 1,3 ***	4,2 ± 0,4	9,8 ± 0,9 ***
T _{Cl} [ms]	21,0 ± 3,5	29,4 ± 1,8 ***	22,2 ± 2,9	29,2 ± 1,4 ***	18,4 ± 1,8	31,2 ± 1,4 ***

Tab. 3.10: Flussparameter. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil III. ANOVA.

SV_{tot}: Durch Kippung kam es zu einer geringen Reduktion des SV_{tot} in der 0°- und 45°- Rotationsstellung auf 98 % und in der 90°-Rotation auf 95 % des Ausgangswertes.

SV_{eff}, HZV: Beide Parameter zeigten eine signifikante Abnahme, wobei diese Abnahme in der 90°-Rotation mit einer Reduktion der Ausgangswerte um 11 % für das SV_{eff} und 12 % für das HZV am ausgeprägtesten war.

V_R, V_{Cl}, V_L, und RF: Das V_R und das V_L nahmen bei gekippter Implantationsposition in allen drei Rotationen signifikant zu. Das V_{Cl} stieg nur in der 45°- und 90°-Rotation signifikant an. Die RF verdoppelte sich bei allen Rotationswinkeln signifikant.

T_{Cl}: Das T_{Cl} verlängerte sich nach Kippung ebenfalls für alle Rotationswinkel signifikant.

3.3.3.3 Klappenspezifische Parameter (Teil III)

Rotation	0°		45°		90°	
Tilting	0°	20°	0°	20°	0°	20°
EOA [cm ²]	1,72 ± 0,10	1,40 ± 0,07 ***	1,66 ± 0,06	1,39 ± 0,09 ***	1,78 ± 0,09	1,36 ± 0,06 ***
C _d	0,67 ± 0,04	0,55 ± 0,03 ***	0,65 ± 0,02	0,54 ± 0,04 ***	0,70 ± 0,04	0,53 ± 0,02 ***
PI	0,50 ± 0,03	0,41 ± 0,02 ***	0,48 ± 0,02	0,40 ± 0,03 ***	0,51 ± 0,03	0,39 ± 0,02 ***
R _{AO} [dynscm ⁻⁵]	35,8 ± 3,4	50,0 ± 3,4 ***	37,5 ± 2,2	52,0 ± 7,4 ***	35,3 ± 3,3	53,3 ± 4,4 ***
DE _{sys} [mJ]	26,2 ± 8,6	58,9 ± 7,0 ***	32,0 ± 6,4	68,3 ± 18,2 ***	28,1 ± 10,0	69,1 ± 8,8 ***

Tab. 3.11: Klappenspezifische Parameter. Mittelwerte mit Standardabweichung im Teil III. ANOVA.

EOA, C_d und PI: Bei allen drei Rotationswinkeln kam es in der 20°-Implantationsposition zu einer signifikanten Reduktion der EOA beziehungsweise des C_d und des PI auf etwa 80 % der Ausgangswerte.

R_{AO}: Die Kippung der Herzklappenprothese bewirkte einen Zuwachs der R_{AO} um 40 % (0°- und 45°-Rotation) beziehungsweise 50 % (90°-Rotation).

DE_{sys}: In der 0°- und 45°-Rotationsstellung verursachte die 20°-Position eine Verdoppelung des ΔE_{sys}. In der 90°-Rotationsstellung kam es zu einer Zunahme des ΔE_{sys} um das 2,5-fache.

3.4 Multivariate, mehrfaktorielle Varianzanalyse

Als feste Einflussfaktoren und somit als unabhängige Variablen wurden für die multivariate, mehrfaktorielle Varianzanalyse

- (1) die **Größe**
- (2) die **Implantationsposition**
- (3) die **Rotationsstellung**

der Herzklappenprothese festgelegt. Mit Hilfe dieser Varianzanalyse nach der Methode des „allgemeinen linearen Modells“ wurde untersucht, ob diese drei festen Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die in der nachfolgenden Auflistung angegebenen hämodynamischen Parameter (= abhängige Variablen) nehmen.

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| • SV_{tot} | • R_{AO} |
| • HZV | • ΔE_{sys} |
| • ΔP_{mean} | • EOA |
| • RF | • C_d |

Zur besseren Überschaubarkeit erfolgt die Darstellung der Resultate aus dieser statistischen Analyse anhand von Profil-Diagrammen, in denen jeweils das Liniendiagramm der Implantationsposition separat für jeden Rotationswinkel zur Darstellung kommt.

3.4.1 Totales Schlagvolumen (SV_{tot})

Bei der Varianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Implantationsposition ($p < 0,001$) und des Rotationswinkels ($p < 0,001$) der Prothese auf das SV_{tot} .

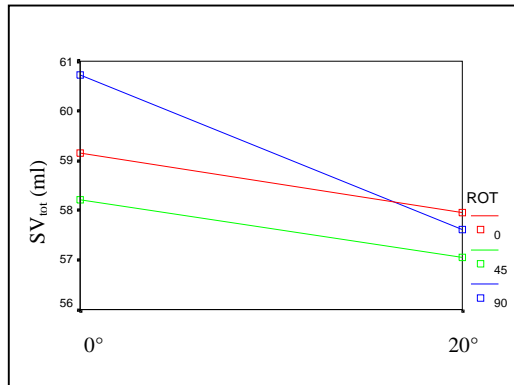


Abbildung 3.1: 21 mm Klappe; SV_{tot} .

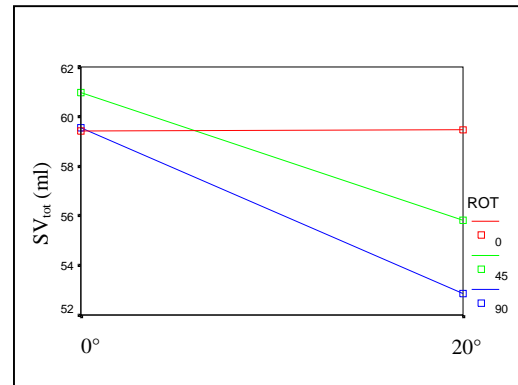


Abbildung 3.2: 23 mm Klappe; SV_{tot} .

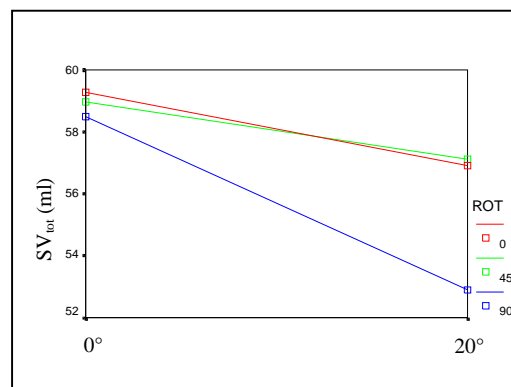


Abbildung 3.3: 25 mm Klappe; SV_{tot} .

Unabhängig von der Größe der Herzklappenprothese erfuhr das SV_{tot} durch Kippung bei einem Rotationswinkel von 90° den stärksten Abfall.

3.4.2 Herz-Zeit-Volumen (HZV)

Eine signifikante Beeinflussung des HZV konnte für alle drei festen Faktoren der Varianzanalyse – Implantationsposition, Rotation und Klappengröße ($p < 0,001$) – nachgewiesen werden.

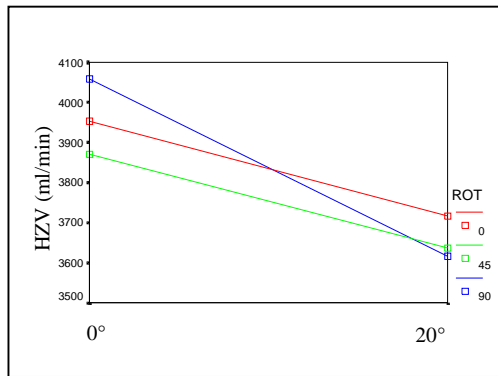


Abbildung 3.4: 21 mm Klappe; HZV.

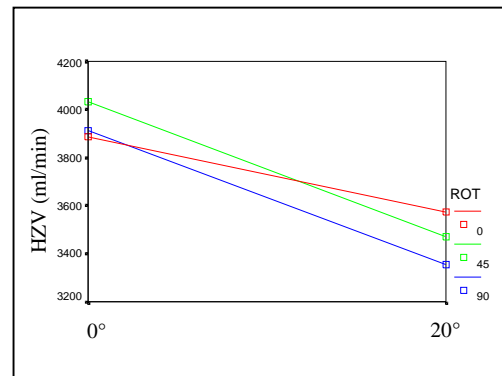


Abbildung 3.5: 23 mm Klappe; HZV.

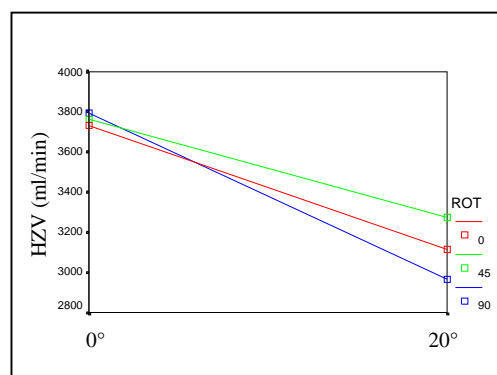


Abbildung 3.6: 25 mm Klappe; HZV.

Dabei zeigte sich in der 20°-Implantationsposition eine deutliche Abnahme des HZV mit zunehmendem Innendurchmesser der Herzklappenprothese. Die durch die Kippung hervorgerufene Reduktion des HZV war bei allen Prothesengrößen in der 90°-Rotationsstellung am ausgeprägtesten.

3.4.3 Mittlerer transvalvulärer Druckgradient (ΔP_{mean})

Die Varianzanalyse lieferte für den ΔP_{mean} einen signifikanten Einfluss der Prothesengröße ($p < 0,001$), der Rotation ($p < 0,001$) und der Implantationsposition ($p < 0,001$).

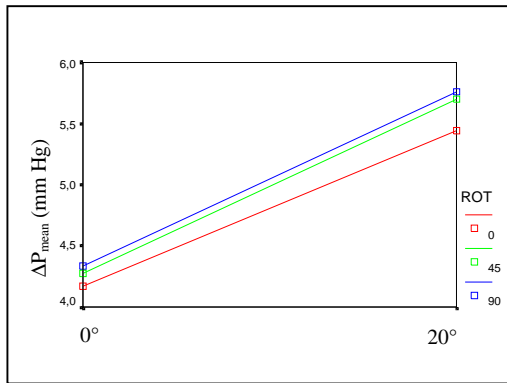


Abbildung 3.7: 21 mm Klappe; ΔP_{mean} .

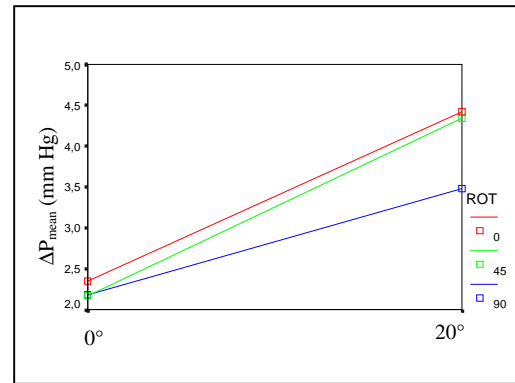


Abbildung 3.8: 23 mm Klappe; ΔP_{mean} .

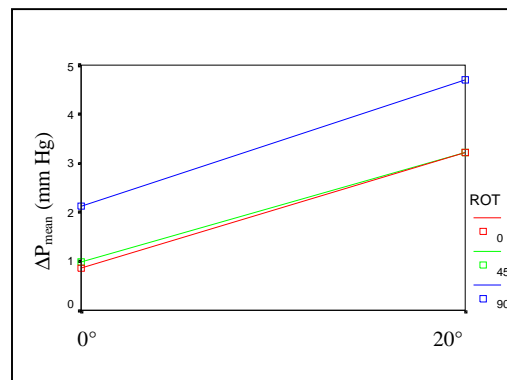


Abbildung 3.9: 25 mm Klappe; ΔP_{mean} .

Mit abnehmender Prothesengröße war in der physiologischen 0°-Implantationsposition ein signifikanter Anstieg des ΔP_{mean} zu verzeichnen.

Die Kippung der Prothese bewirkte bei der 25 mm Klappe einen geringfügig, aber signifikant steileren Anstieg des ΔP_{mean} bei einem Rotationswinkel von 90°. Für die 21 mm Prothese war nur ein minimal steilerer Anstieg in der 90°-Rotation gegenüber den anderen beiden Rotationen zu erkennen, der auch nicht signifikant war. Bei der 23 mm Prothese war der Zuwachs des ΔP_{mean} in der 45°-Rotation am deutlichsten.

3.4.4 Regurgitationsfraktion (RF)

Für die Höhe der RF ergab sich eine signifikante Abhängigkeit von der Klappengröße ($p<0,001$), der Implantationsposition ($p<0,001$) sowie dem Rotationswinkel ($p<0,001$).

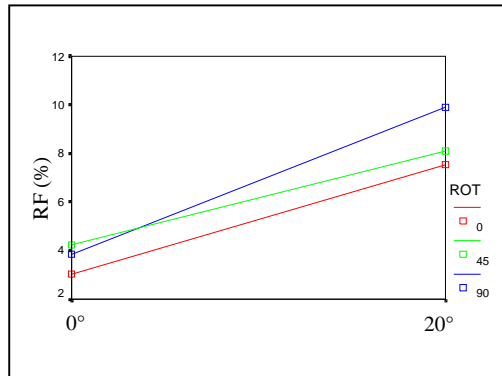


Abbildung 3.10: 21 mm Klappe; RF.

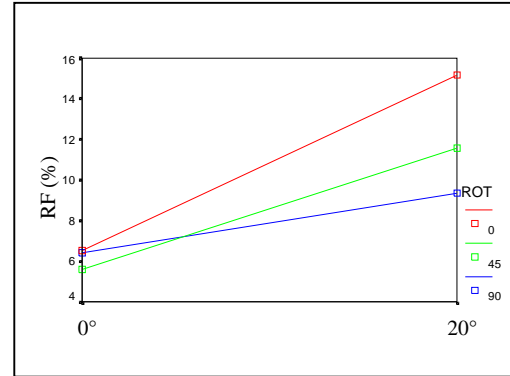


Abbildung 3.11: 23 mm Klappe; RF.

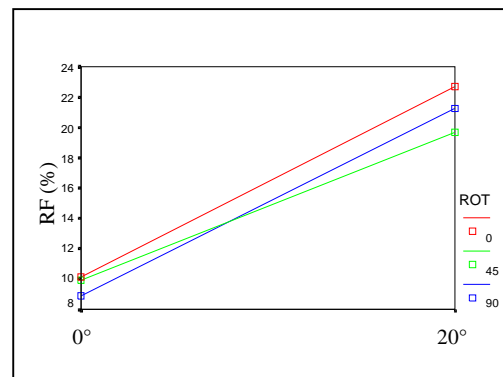


Abbildung 3.12: 25 mm Klappe; RF.

Ein zunehmender Innendurchmesser der Klappenprothese bedingte eine signifikante Zunahme der RF in beiden Implantationsebenen.

Die 90°-Rotation ergab bei der 21 mm und 25 mm Prothese den steilsten Anstieg der RF nach Kippung. Bei der 23 mm Klappe hingegen generierte der 0°-Rotationswinkel die stärkste Zunahme der RF.

3.4.5 Aortale Klappen-Resistance (R_{AO})

Für alle drei festen Faktoren war ein signifikanter Einfluss ($p < 0,001$) auf die R_{AO} festzustellen.

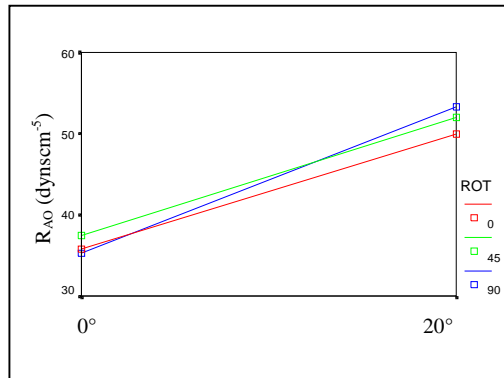


Abbildung 3.13: 21 mm Klappe; R_{AO} .

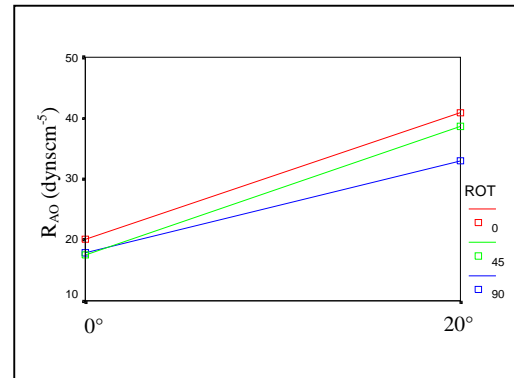


Abbildung 3.14: 23 mm Klappe; R_{AO} .

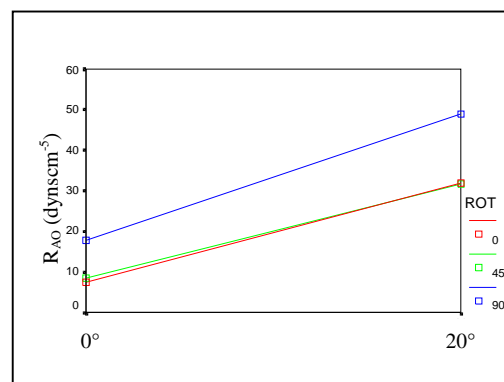


Abbildung 3.15: 25 mm Klappe; R_{AO} .

Die R_{AO} nahm in der 0° -Implantationsposition mit zunehmendem Klappendurchmesser signifikant kleinere Werte an.

Den steilsten Anstieg der R_{AO} in der 20° -Implantationsposition bedingte für die 21 mm und 25 mm Klappe der 90° -Rotationswinkel, für die 23 mm Klappe der 0° -Rotationswinkel.

3.4.6 Systolischer transaortaler Energieverlust (ΔE_{sys})

Die Varianzanalyse ergab auch für den Parameter ΔE_{sys} eine signifikante Beeinflussung durch alle drei festen Faktoren ($p < 0,001$).

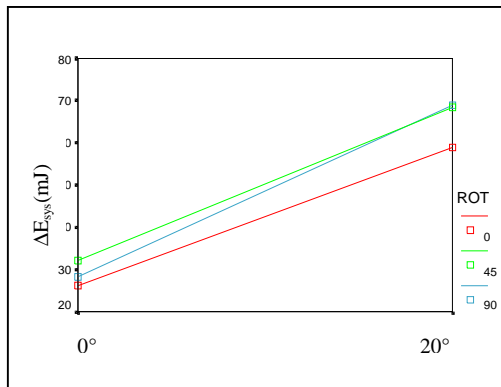


Abbildung 3.16: 21 mm Klappe, ΔE_{sys} .

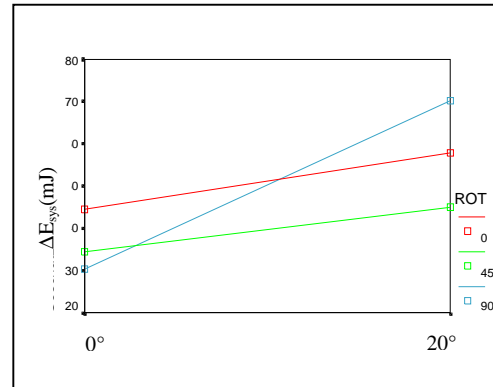


Abbildung 3.17: 23 mm Klappe, ΔE_{sys} .

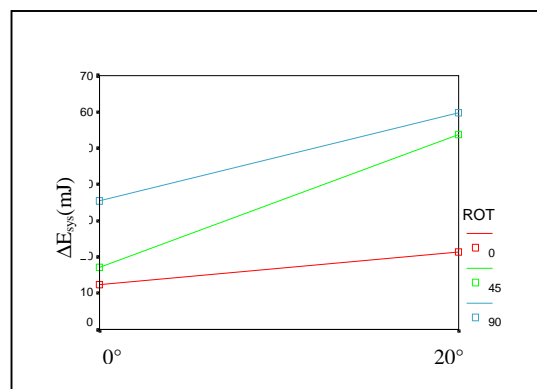


Abbildung 3.18: 25 mm Klappe, ΔE_{sys} .

Über der 21 mm und 23 mm Prothese war in 0°-Implantationsposition der ΔE_{sys} signifikant höher als bei der 25 mm Prothese. Der Unterschied zwischen der 21 mm und 23 mm Prothese war dabei nicht signifikant. In der 20°-Implantationsposition generierte die 21 mm Prothese den höchsten ΔE_{sys} , wobei Signifikanz vorlag.

Für die 21 mm und 23 mm Prothese stieg der ΔE_{sys} nach Kippung am deutlichsten bei einem Rotationswinkel von 90° an. Anders verhielt es sich bei der 25 mm Prothese, hier generierte der 45°-Rotationswinkel die größte Zunahme des ΔE_{sys} .

3.4.7 Effektive Klappenöffnungsfläche (EOA)

Die EOA stand signifikant unter dem Einfluss der Klappengröße ($p < 0,001$), der Rotation ($p < 0,001$) und der Implantationsposition ($p < 0,001$).

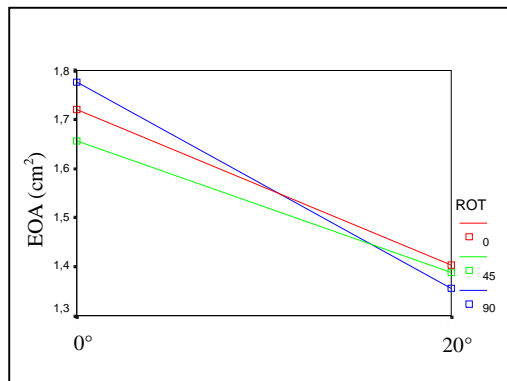


Abbildung 3.19: 21 mm Klappe; EOA.

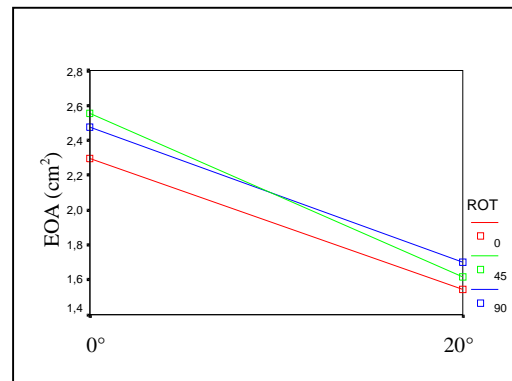


Abbildung 3.20: 23 mm Klappe; EOA.

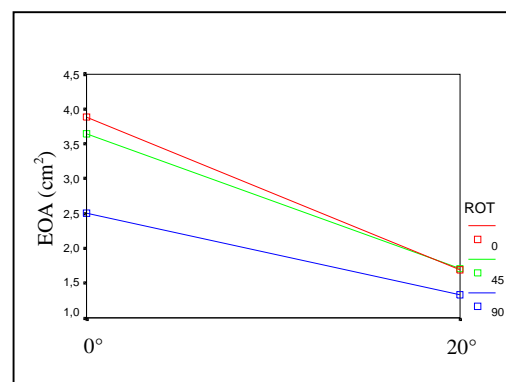


Abbildung 3.21: 25 mm Klappe; EOA.

Erwartungsgemäß war mit abnehmender geometrischer Klappenöffnungsfläche in beiden Implantationspositionen eine signifikant reduzierte EOA festzustellen.

Der 90°-Rotationswinkel hatte bei der 21 mm Prothese die stärkste Abnahme der EOA nach Kippung zur Folge. Für die 23 mm und 25 mm Prothese bedingte die 45°- beziehungsweise die 0°-Rotationsstellung die deutlichste Reduktion der EOA.

3.4.8 Discharge-Koeffizient (C_d)

Analog zur EOA konnte auch für den C_d ein signifikanter Einfluss durch die Prothesengröße ($p<0,001$), die Rotation ($p<0,001$) und die Implantationsposition ($p<0,001$) nachgewiesen werden.

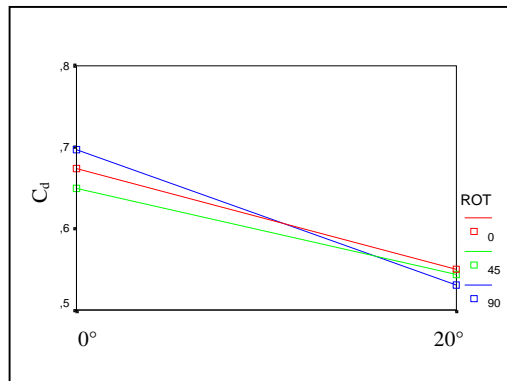


Abbildung 3.22: 21 mm Klappe; C_d .

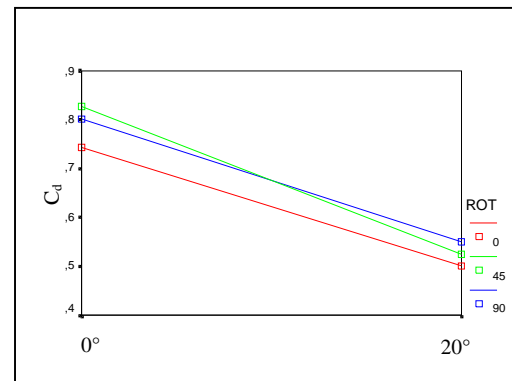


Abbildung 3.23: 23 mm Klappe; C_d .

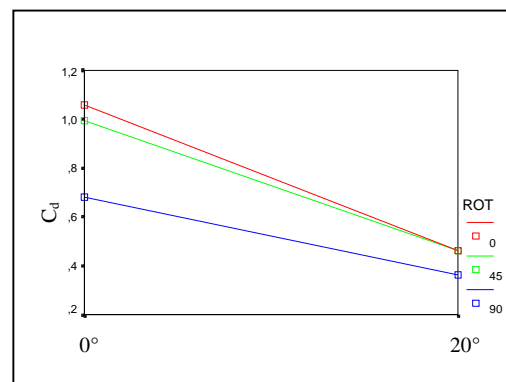


Abbildung 3.24: 25 mm Klappe; C_d .

Der C_d stieg mit zunehmender Prothesengröße sowohl in 0°- als auch in 20°-Implantationsposition signifikant an.

Die stärkste Abnahme des C_d bedingte in 20°-Implantationsposition für die 21 mm Prothese der 90°-Rotationswinkel, für die 23 mm Prothese der 45°-Rotationswinkel und für die 25 mm Prothese der 0°-Rotationswinkel.

IV. Diskussion

4.1 Entwicklung des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells

4.1.1 Überblick

Die Entwicklung des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells im ersten Abschnitt der vorliegenden Arbeit erfolgte primär zur anschließenden Evaluation von Standard-Doppelflügel-Klappen (SJM[®]-AHPJ-505) unterschiedlicher Durchmesser im Hinblick auf den Einfluss der Implantationsposition auf das hämodynamische Verhalten der Prothesen.

Die folgenden Gesichtspunkte sollten bei der Konstruktion besonders berücksichtigt werden:

- (1) Im Herz-Kreislauf-Modell sollten annähernd physiologische Druck- und Flussbedingungen herrschen, wie sie auch im menschlichen Zirkulationssystem vorzufinden sind.
- (2) Alle physikalisch-hämodynamischen Daten sollten komplett und exakt erfassbar sein.
- (3) Eine gewisse Variabilität des Herz-Kreislauf-Modells, sowohl im physiologischen wie auch pathologischen Bereich, war ein weiteres Ziel.
- (4) Die Universalität und somit die Einsetzbarkeit des Modells für die Untersuchung weiterer Fragestellungen sollte gewährleistet sein.

Zahlreiche in der Literatur beschriebene Kreislauf-Modelle dienten als Vorlage für die Konstruktion des Modells. Des Weiteren wurde versucht, allgemein akzeptierte kreislaufphysiologische Grundlagen zu berücksichtigen.

Mit dem Modell wurde eine Realisierung des großen Körperkreislaufes angestrebt. Das Hauptaugenmerk wurde dabei auf die Gestaltung der Messstrecke zur Beurteilung der jeweils zu untersuchenden Aortenklappenprothese gerichtet. Übertragen auf das menschliche Kreislaufsystem entspricht diese Messstrecke dem Abschnitt des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aorta ascendens mit dazwischen liegender Aortenklappe.

Um im Bereich dieser Messstrecke physiologische Druck- und Flussverhältnisse zu generieren, war es notwendig, einen entsprechenden „arteriellen Schenkel“ des Systems zu konstruieren, der die funktionellen Eigenschaften des menschlichen arteriellen Gefäßbaumes imitiert und dessen Aufgaben im Modell erfüllt.

Weiterhin musste ein „venöser Schenkel“ in das Modell integriert werden, der in Analogie zum menschlichen Venensystem steht.

Als Pendant zum linken Ventrikel wurde das Berlin Heart Assist Device gewählt, das im Herz-Kreislauf-Modell die Funktion des pulsatilen Flussgenerators übernahm.

4.1.2 Aorta und arterielles System

Wegen der Komplexität des menschlichen arteriellen Systems ist es nicht möglich, dieses authentisch in einem Modell nachzuempfinden. Aus diesem Grunde orientierte sich die Konstruktion des arteriellen Abschnitts des Modells an der funktionellen Hämodynamik des arteriellen Gefäßbaumes *in vivo*.

Reduziert man das arterielle *In-vivo*-System auf seine hämodynamische Funktion, so lässt sich erkennen, dass von ihm für die Aufrechterhaltung der Perfusion des menschlichen Kreislaufes eine wesentliche Aufgabe übernommen wird. Diese Aufgabe besteht darin, den vom linken Ventrikel generierten, pulsatilen Blutstrom in einen kontinuierlichen zu transformieren, wodurch gewährleistet ist, dass alle Organe des menschlichen Körpers zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus adäquat mit sauerstoffreichem Blut versorgt werden (37;43).

Diese Funktion der „Transformation“, die im Wesentlichen auf der Speicherfunktion – charakterisiert durch intermittierende Speicherungs- und Entspeicherungsvorgänge – des arteriellen Systems basiert, wurde bereits 1748 von S. Hales postuliert (113).

Im 19. Jahrhundert wurde dann mit dem **Windkessel-Prinzip** eine vereinfachte Modellvorstellung herangezogen, um die hydraulischen Verhältnisse im arteriellen System zu beschreiben. Darüber hinaus war diese Vorstellung auch Grundlage für die Entwicklung von Äquivalenten des arteriellen Systems in künstlichen Kreislauf-Modellen (37).

Das 1899 von Otto Frank eingeführte arterielle Windkessel-Modell bestand aus zwei Komponenten: einem **Compliance-Element** und einem **Widerstandselement**. Wellentheoretische Überlegungen fanden in diesem Zwei-Element-Windkessel-Modell keinen Eingang (114). Bis zur Einbeziehung eines dritten und eines vierten Elementes

in das ursprüngliche Windkessel-Modell (charakteristische Impedanz der Aorta und total-arterielles Trägheitsmoment), wodurch das arterielle System noch präziser analysiert werden konnte (115;116), diente es mehrere Jahrzehnte als Hauptgrundlage für mathematische Analysen der arteriellen Strömungsmechanik.

Für die Konstruktion von künstlichen Kreislauf-Modellen wird allerdings nach wie vor häufig auf das Zwei-Element-Modell zurückgegriffen. Bezogen auf den menschlichen Kreislauf steht der eine Teil – das periphere Widerstandselement – in Analogie zu den kleinen Arterien und Arteriolen. Das Compliance-Element, der zweite Teil, repräsentiert die elastischen Wandeigenschaften der arteriellen Gefäße, insbesondere der Aorta sowie der großen Arterien (43;116).

Auch für das vorliegende Herz-Kreislauf-Modell diente das Zwei-Element-Windkessel-System als Konstruktionsgrundlage für den arteriellen Kreislaufabschnitt.

Da die Variabilität des Herz-Kreislauf-Modells ein wichtiges Ziel war, erfolgte die Konstruktion der einzelnen arteriellen Komponenten neben ihrer hämodynamischen Funktionalität zusätzlich unter dem Aspekt, in einem gewissen Rahmen justierbar zu sein.

Für die Übernahme der **Compliance-Funktion** wurden unter Einbeziehung physikalisch-technischer Überlegungen die beiden Compliance-Kammern (vgl. Punkt 2.5.4) entwickelt, deren Funktionsweise auf folgendem Mechanismus beruht:

Das vom linken Ventrikel während der Systole ausgeworfene Blutvolumen führt zu einer Dehnung des elastischen Anteils der Compliance-Kammer (im Modell ein hoch elastischer Silikonschlauch). Diese Dehnung muss gegen den Widerstand erfolgen, den das Luftpolster darstellt, das sich im luftdicht verschlossenen Raum in der Kammer befindet. Ein Teil des vom Ventrikel ejizierten Blutvolumens wird dadurch während der Systole vorübergehend gespeichert (= *Speicherungs Vorgang*), während der restliche Teil weiterfließt und unmittelbar zur Perfusion des Gesamtkreislaufes beiträgt.

In der darauffolgenden Phase der Diastole kommt es zur Ausdehnung des Luftpolsters, da sich die vom Schlauchlumen wirkende Kraft, erzeugt vom Blutvolumen, in dieser Phase deutlich verringert. Diese Ausdehnung führt zur Kompression des Silikonschlauches. Somit wird das in der Systole gespeicherte Blutvolumen entspeichert und trägt zum diastolischen Vorwärtsfluss bei (= *Entspeicherungs Vorgang*).

Aus diesen beiden Phasen ergibt sich somit für den Gesamtkreislauf des Modells eine Transformation in eine kontinuierliche Perfusion.

Wichtig für die praktische Funktion der Compliance-Kammer ist das Vorhandensein eines entsprechenden Widerstandes an ihrem Ende, was im vorliegenden Modell durch eine Durchmesserreduktion im Gefäßverlauf realisiert worden ist.

Die erste Compliance-Kammer ist in Analogie zur aortalen Compliance, die zweite zur peripheren Compliance der nachfolgenden arteriellen Gefäße zu betrachten.

Das Äquivalent des **Widerstandselementes** ist im Modell die periphere Widerstandskomponente mit konstantem und variablem Anteil. Die Durchmesserreduktion im Gefäßverlauf des Modells, realisiert durch den konstanten Anteil, führte im Kreislauf-Modell zur Generierung eines konstanten Strömungswiderstandes.

Durch Justierung des variablen Anteils konnte der Gesamtströmungswiderstand in einem gewissen Umfang variiert werden. Die Variation beschränkte sich dabei auf eine Steigerung des durch den konstanten Anteil vorgegebenen Widerstandes. So konnte der Gefäßdurchmesser (r_i) durch externe Kompression stufenlos weiter reduziert werden. Diese Reduktion des Durchmessers führte schließlich – gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz – zu einem Anstieg des peripheren Strömungswiderstandes (R) (94).

$$R = \frac{8\eta l}{r_i^4 \pi} \quad \text{(Gleichung 15)}$$

η = dynamische Viskosität

l = Rohrlänge

4.1.3 Venöses System

Das venöse System ist Teil des Niederdrucksystems des menschlichen Kreislaufes, in dem rund 65 % des gesamten Blutvolumens gespeichert sind (94). Venöse Gefäße sind befähigt, schon bei niedrigem intravasalen Druck wegen ihrer hohen elastischen Dehnbarkeit relativ große Blutvolumina zu speichern. Diese Eigenschaft hat dazu geführt, Venen als Kapazitätsgefäße zu bezeichnen (37;38).

Die Funktion des venösen Systems besteht, kreislaufphysiologisch betrachtet, zum einen in einer passiven Reservoir-Funktion, zum anderen in einer Transport-Funktion, die den Bluttransport aus der Peripherie zurück zum Herzen gewährleistet. Des Weiteren nimmt der zentralvenöse Druck (Maß für die Vorlast = Preload)

entscheidenden Einfluss auf die Füllung beziehungsweise auf die Auswurfleistung des Herzens (94;113).

In dem vorliegenden Herz-Kreislauf-Modell übernahm der starre Reservoir-Behälter mit Überleitungsstück zum Ventrikel die Funktion des venösen Systems. Durch Konstanthaltung des Fluid-Pegelstandes in dem Reservoir wirkte auf den Ventrikel eine permanent unveränderte Vorlast.

4.1.4 Justierung des Herz-Kreislauf-Modells

Nachdem mit Abschluss der Modell-Konstruktion und Integration der Messsensoren für intravasalen Druck und Volumenfluss die drei Vorgaben – Universalität, Variabilität und exakte Parametererfassung – erfüllt worden waren, musste im letzten Schritt durch Justierung der einzelnen Komponenten das Ziel der Generierung physiologischer Kreislaufbedingungen im Bereich der Messstrecke realisiert werden.

Physiologische Kreislaufbedingungen sind gleichzusetzen mit dem Vorliegen eines physiologischen Druck- und Flussverhaltens (43;113;117). Entsprachen somit die in vitro abgeleiteten aortalen und ventrikulären Drucksignale sowie der transaortale Volumenfluss annähernd denen in vivo, wurde dies als Realisierung physiologischer Bedingungen im vorliegenden Herz-Kreislauf-Modell gewertet.

Das Druckverhalten lässt sich im Wesentlichen charakterisieren durch seine absoluten Beträge und den Druckkurvenverlauf (im vorliegenden Fall aortaler und intraventrikulärer Druck). In vivo liegt der aortale Druck im Bereich der Aorta ascendens systolisch bei 90-140 mm Hg und diastolisch bei 60-90 mm Hg. Daraus resultiert ein aortaler Mitteldruck von 90-100 mm Hg. Der Verlauf der Aortendruckkurve weist als typische Merkmale die endsystolische Inzisur, hervorgerufen durch den Rückstrom auf die sich schließende Aortenklappe, und den langsamen diastolischen Abfall auf.

Intraventrikulär sind In-vivo-Drücke von systolisch 90-140 mm Hg und diastolisch 5-12 mm Hg abzuleiten. Als charakteristisch für die Ventrikeldruckkurve ist der schnelle Anstieg bis zum systolischen Maximum und der rasche Abfall auf das diastolische Minimum nahe Null zu nennen (3;40).

Das erste Ziel bestand darin, eine bestmögliche Annäherung der im Modell und in vivo abgeleiteten Druckverläufe mit entsprechenden Druckwerten zu erzielen. Parallel dazu wurde darauf geachtet, dass die in vitro abgeleitete aortale Flusskurve über die gleichen

Merkmale verfügte wie eine in vivo abgeleitete. Die dafür notwendige Justierung der peripheren Widerstandskomponente und der Compliance-Kammern konnte nicht aus bereits bekanntem Wissen abgeleitet werden, da es sich hierbei um für dieses Modell spezifische empirische Einstellungen handelte.

Aus diesem Grunde war eine Vielzahl von Vorversuchen notwendig, die unter Verwendung einer 23-SJM[®]-AHPJ-Prothese, implantiert in physiologischer 0°-Position, durchgeführt wurden. Hierbei erfolgte stets eine simultane Erfassung der Druck- und Flusssignale. Ausgehend von der Auswertung und anschließenden Beurteilung der Signale konnte im nächsten Schritt die Einstellung der Komponenten schrittweise geändert werden.

Nachdem für alle Komponenten im Hinblick auf das Druck- und Flussverhalten die optimale Justierung gefunden war, konnten Drücke mit konstanten Werten in den oben angegebenen Intervallen mit entsprechendem Druckverlauf und eine aortale Flusskurve, die der In-vivo-Flusskurve der Aorta ascendens annähernd identisch war, abgeleitet werden. Die für diesen Gefäßabschnitt typischen Merkmale, wie zum Beispiel der schnelle Anstieg zum Maximalwert des Volumenflusses oder der endsystolische Rückstrom, waren am aortalen Flussverlauf gut zu erkennen (3;113).

Die auf diese Weise gefundene, optimale Justierung der Kreislaukomponenten (vgl. Punkt 2.6) wurde sowohl für die Stabilitätsprüfung als auch für alle folgenden Versuchsteile herangezogen.

4.1.5 Stabilitätsprüfung

Um für die im Anschluss durchzuführenden Versuche (Teil I-III) beweisen zu können, dass das Herz-Kreislauf-Modell in dem Zeitraum, in dem die Erhebung der Messdaten stattfindet, konstant und ohne Schwankungen bezüglich der Druck- und Flusssignale arbeitet, wurde das Modell einer Stabilitätsprüfung unterzogen.

Dabei konnte ein stabiles Verhalten aller gewählten Parameter beobachtet werden, deren Beträge lediglich vernachlässigbar kleinen, nicht signifikanten Schwankungen unterlagen. Des Weiteren lagen alle Werte der Druck- und Flussparameter konstant in den physiologischen Normbereichen.

Durch die Resultate der Stabilitätsprüfung konnte somit ein systematischer Fehler, eventuell bedingt durch die instabile Arbeitsweise des Modells, vermieden werden.

4.2 Limitationen des Herz-Kreislauf-Modells

Alle vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit müssen stets vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass sie nicht in vivo, sondern in einem In-vitro-Modell ermittelt worden sind. Dabei stellt sich natürlich die Frage, inwieweit sie tatsächlich auf den menschlichen Kreislauf übertragbar sind. Alle wesentlichen Elemente des Herz-Kreislauf-Modells – der pulsatile Flussgenerator, das Gefäßsystem und das Fluid – sind different vom menschlichen Zirkulationssystem und nur als grobe Annäherung zu betrachten.

4.2.1 Pulsatiler Flussgenerator

Das als pulsatiler Flussgenerator für das Herz-Kreislauf-Modell dienende Berlin Heart Assist Device entspricht in seiner Geometrie nicht dem komplex gebauten linken Ventrikel des menschlichen Herzens, aber das Kunstherz erzeugt eine pulsatile Strömung, die physiologische Druck- und Flussverhältnisse aufweist. Daraus ist die Folgerung zulässig, dass die generierte Strömung der des menschlichen Herzens weitestgehend entspricht (101;118).

4.2.2 Gefäßsystem

Das Gefäßsystem des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells weist, ebenso wie der Kunstventrikel, verglichen mit dem In-vivo-Gefäßsystem differente Merkmale bezüglich Anatomie, elastischer Wandeigenschaften, Dimension und regulativer Funktion auf. Die Konstruktion der einzelnen repräsentativen In-vitro-Gefäßabschnitte war, wie bereits oben ausgeführt, nur orientiert an ihrer strömungsmechanischen und physikalischen Funktion innerhalb des Modell-Kreislaufes, um im perivalvulären (Mess-) Bereich ein physiologisches Strömungsverhalten zu erzielen.

Durch Verwendung des Kunstventrikels in Kombination mit dem selbst entwickelten, angekoppelten Gefäßsystem konnten für das Untersuchungsobjekt „Herzklappenprothese“, wenn auch nicht absolut mit In-vivo-Verhältnissen identische, aber doch vergleichbare Bedingungen geschaffen werden.

4.2.3 Modell-Fluid

Als ein entscheidender, limitierender Faktor für die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Kreislauf-Modells auf In-vivo-Verhältnisse ist das verwendete Modell-Fluid (0,9 %ige

Natrium-Chlorid-Lösung) zu betrachten. Bei diesem Fluid handelt es sich um eine homogene oder Newton'sche Flüssigkeit, die bei stationärer, laminarer Strömung durch ein starres Rohr bestimmten strömungsphysikalischen Grundsätzen (z.B. Kontinuitätsgleichung, Bernoulli-Prinzip oder Hagen-Poiseuille-Gesetz) folgt (119).

Die Fluid-Viskosität (Koeffizient der inneren Reibung) stellt wie bei jeder Newton'schen Flüssigkeit eine Materialkonstante dar, die in Abhängigkeit von der Temperatur steht. Vorliegende Strömungsbedingungen wie ein Druck- oder Geschwindigkeitsgefälle innerhalb des Flussfeldes führen ebenso wie die jeweils herrschende mittlere Strömungsgeschwindigkeit zu keiner Veränderung der Viskosität. Bei einer Temperatur von circa 20 °Celsius nimmt die Viskosität des Modell-Fluids einen Wert von etwa $10 \text{ mPa} \times \text{s}$ an (120;121).

Im Gegensatz dazu stellt Blut wegen seiner Zusammensetzung aus korpuskulären Bestandteilen und Plasma ein heterogenes Fluid dar. Damit folgt es als Nicht-Newton'sche Flüssigkeit nicht streng den oben erwähnten strömungsphysikalischen Grundsätzen. Der Hauptgrund hierfür liegt in der variablen, apparenten Blut-Viskosität, die zahlreichen Einflussfaktoren (Strömungsbedingungen und rheologischen Eigenschaften) unterliegt. So kommt es beispielsweise bei einer Zunahme von Plasmaproteinen oder suspendierten Zellen (z.B. Hämatokrit-Anstieg) zu einem Viskositätsanstieg. Bedingt durch eine reversible Erythrozyten-Aggregation („sludging“ oder „Rouleaux-Form“) bei Abnahme der mittleren Strömungsgeschwindigkeit mit erniedrigter Schubspannung erhöht sich die scheinbare Viskosität ebenfalls (122;123).

Die Verformbarkeit der Erythrozyten stellt einen weiteren wichtigen Faktor für das „anormale“ Fließverhalten von Blut dar. Sie ist verantwortlich dafür, dass bei zunehmender Schubspannung zum einen die hydrodynamisch-störende Interferenz zwischen den Erythrozyten abnimmt, zum anderen in Gefäßen von weniger als 300 μm Durchmesser eine Axialmigration der Erythrozyten zu beobachten ist (Fahraeus-Linqvist-Effekt). Beides hat eine Verringerung der apparenten Viskosität zur Folge (37;123). Somit verändert sich die Viskosität und damit auch das Fließverhalten des Blutes je nach herrschenden Rahmenbedingungen. Unter den Strömungsverhältnissen im periaortalen Bereich nimmt die apparente Viskosität des Blutes einen Wert von circa $36 \text{ mPa} \times \text{s}$ an (106;124).

Das differente Fluidverhalten muss deshalb bei der Beurteilung der im In-vitro-Kreislauf-Modell ermittelten kreislaufphysiologischen Parameter berücksichtigt

werden. Verschiedene internationale Arbeitsgruppen (48;49;72;125;126) verwenden äquivisköse, homogene Fluide (z.B. Glycerin-Wasser-Mischung mit einer Viskosität von $34\text{--}36 \text{ mPa} \times \text{s}$), aber auch dies kann nur als Annäherung an das komplexe Blutfließverhalten gewertet werden.

Werner et al. zeigten, dass es kein allgemeingültiges Modell-Fluid gibt, da das Fließverhalten der getesteten Fluide (0,9 %ige Natrium-Chlorid-Lösung, Glycerin, Praestol und Xanthan) die physikalisch-hämodynamischen Parameter je nach vorherrschenden Strömungsbedingungen unterschiedlich beeinflusst (106).

Überträgt man die eben beschriebenen physikalischen Gegebenheiten auf das vorliegende Herz-Kreislauf-Modell, so lassen sich global folgende Feststellungen treffen:

Bei dem hier verwendeten Fluid ist speziell zu berücksichtigen, dass verglichen mit In-vivo-Verhältnissen die ermittelten transvalvulären Druckgradienten und die daraus resultierende aortale Klappen-Resistance tendenziell eher zu niedrig, das Leakage-Volumen, welches den größten Anteil des Regurgitationsvolumens liefert, hingegen zu hoch eingeschätzt werden (44;45;47;48;106;124). Das postvalvuläre Strömungsprofil allerdings bleibt ebenso wie das Schließverhalten der Prothese unbeeinflusst von der Viskosität des verwendeten Fluids (73;127).

Als Hauptvorteil des verwendeten Modell-Fluids ist neben der einfachen Handhabung insbesondere seine Transparenz zu nennen, wodurch eine kontinuierliche Beobachtung der Motilität der Herzklappenprothese während der Versuchsdurchführung möglich war.

4.2.4 Folgerungen

Trotz der Einschränkungen, die eine Betrachtung von hämodynamischem Verhalten in einem In-vitro-Herz-Kreislauf-Modell mit sich bringt, stellen Kreislauf-Modelle in vielen Bereichen der kreislaufphysiologischen Forschung, unter anderem in der hämodynamischen Evaluation von künstlichen Herzklappenprothesen, ein unentbehrliches Element dar. Als ein Grund hierfür ist neben der Möglichkeit der exakten Parametererfassung die präzise Steuerbarkeit eines solchen Modells zu nennen, wodurch gezielt ausgewählte Kreislauf-Parameter innerhalb des physiologischen oder pathophysiologischen Bereiches selektiv unter Konstanzhaltung anderer Parameter verändert werden können, und ihr Einfluss unter Ausschluss von Confounding-Effekten

untersucht werden kann. Dies ist in vivo oder im tierexperimentellen Modell nur bedingt beziehungsweise gar nicht durchführbar (vgl. Punkt 1.5).

Im Hinblick auf die durchgeführten Experimente in der vorliegenden Arbeit muss bedacht werden, dass die Durchführung derartiger Versuche in vivo keinesfalls und tierexperimentell nur eingeschränkt unter der Akzeptanz, dass auch ein Tiermodell nicht absolut den menschlichen Kreislaufverhältnissen entspricht, hätte erfolgen können. Somit erschien für die Fragestellung dieser Dissertation das In-vitro-Modell am besten geeignet. Mit diesem Ansatz konnten darüber hinaus Tierexperimente gänzlich vermieden werden.

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass in den durchgeführten Experimenten mögliche globale hämodynamische Effekte einer gekippten Implantationsposition der Herzklappenprothese aufgezeigt werden sollten. Aufgrund der im Herz-Kreislauf-Modell herrschenden physiologischen Strömungsdynamik ist es als wahrscheinlich zu betrachten, dass in vivo ein ähnlicher Effekt der gekippten Implantationsposition zu beobachten wäre.

Die Möglichkeit, dass es sich bei den ermittelten Effekten um zufällige Schwankungen handelt, die alleine durch eine Instabilität des künstlichen Herz-Kreislauf-Modells generiert wurden, konnte mit Hilfe der durchgeführten Stabilitätsprüfung negiert werden.

4.3 Einfluss der Implantationsposition auf das hämodynamische Verhalten von Standard-Doppelflügel-Klappen

Hauptziel der Arbeit war es, den Einfluss der Implantationsposition auf das hämodynamische Verhalten einer Standard-Doppelflügel-Klappe – SJM[®]-AHPJ-Herzklappenprothese – in Aortenposition unter Berücksichtigung dreier verschiedener Prothesengrößen in drei differenten Rotationsstellungen zu evaluieren. Zu diesem Zweck war es notwendig, für alle drei verwendeten Größen der Herzklappenprothesen (21 mm, 23 mm und 25 mm) bei allen betrachteten Rotationswinkeln (0°, 45° und 90°) die Beträge der hämodynamischen Parameter zunächst in der physiologischen Implantationsposition (0°) zu ermitteln und als Ausgangswerte zu definieren, um im Folgenden den Effekt der gekippten Implantationsposition (20°) auf das hämodynamische Verhalten der Prothesen beurteilen zu können.

Über das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen Klappen-Hämodynamik und Implantationsposition bei verschiedenen Klappentypen wurde in der Literatur schon des Öfteren spekuliert (105). Differenzierte Untersuchungen zu diesem Thema liegen allerdings bis dato nur sehr wenige vor. So konnten beispielsweise Wurzel et al. in vitro für Kippscheiben-Prothesen in Aortenposition einen Einfluss der Implantationsposition auf den mittleren transvalvulären Druckgradienten, erfasst mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie, verifizieren (128). Genauere Informationen zum Einfluss einer gekippten Implantationsposition auf das hämodynamische Verhalten von Doppelflügel-Klappen in Aortenposition sind jedoch bisher nicht verfügbar.

4.3.1 Hämodynamisches Verhalten der Herzklappenprothesen in physiologischer Implantationsposition

Das hämodynamische Verhalten der SJM[®]-AHPJ-Prothesen bei regelrechter, physiologischer Implantation im Herz-Kreislauf-Modell entsprach weitestgehend dem in der Literatur beschriebenen (46).

4.3.1.1 Einfluss der Prothesengröße

Über allen SJM[®]-AHPJ-Prothesen war ein für alle künstlichen Herzklappen typischer transvalvulärer Druckverlust zu beobachten. Der mittlere transvalvuläre Druckgradient, welcher aufgrund seiner besseren Annäherung an die tatsächlich vorherrschenden Druckverhältnisse als geeignetste Quantifizierung des Druckverlustes zu werten ist (3;40), zeigte dabei eine deutliche Abhängigkeit von der Größe der Prothese. So konnte mit abnehmendem Klappendurchmesser eine deutliche Zunahme des mittleren transvalvulären Druckgradienten registriert werden.

Das Auftreten des transvalvulären Druckgradienten, das als Indiz für die Generierung einer gewissen Stenosierung durch die Klappenprothese zu betrachten ist (3), spiegelt sich auch in der ermittelten aortalen Klappen-Resistance wider, die in Analogie zum mittleren transvalvulären Druckgradienten mit abnehmendem Klappendurchmesser signifikant zunahm.

Die effektive Klappenöffnungsfläche gibt als weiterer Parameter einen Hinweis auf die Existenz einer Stenose beziehungsweise einer durch die künstliche Klappe selbst bedingten Obstruktion des systolischen Blutflusses (56). Mit abnehmender geometrischer Klappenöffnungsfläche, das heißt mit abnehmender Klappengröße erfuhr

auch die effektive Klappenöffnungsfläche eine deutliche Reduktion. Dabei lagen die ermittelten Flächen für die 21 mm und 23 mm Prothese eindeutig unterhalb des Normbereiches für native Aortenklappen (3).

Des Weiteren war die effektive Klappenöffnungsfläche aller untersuchten Prothesen kleiner als deren tatsächliche geometrische Klappenöffnungsfläche. Die Differenz zwischen der geometrischen Klappenöffnungsfläche und der effektiven Klappenöffnungsfläche war allerdings nicht konstant. Vielmehr war diese bei der 25 mm Klappe am geringsten und bei der 21 mm Klappe am stärksten ausgeprägt, woraus geschlossen werden kann, dass mit abnehmendem Innendurchmesser die primäre Öffnungsfläche der Prothese vom Blutfluss weniger effektiv genutzt werden kann.

Die Ursache hierfür liegt darin begründet, dass es bei prothetischen Klappen mit Abnahme des Durchmessers, analog zu der Zunahme des Stenosegrades bei nativen Klappen, zu einer gesteigerten Wirbelbildung im valvulären Flussfeld kommt, wodurch dem Vorwärtsfluss von der nominellen Fläche der Klappe ein immer geringerer Anteil zur Verfügung steht (56;109;129).

Dieses Phänomen ist auch in den Beträgen des Discharge-Koeffizienten zu erkennen, die nicht konstant blieben, sondern bei steigendem Klappendurchmesser eine maximale Zunahme um 35 % zeigten. Ein derartiges Verhalten des Discharge-Koeffizienten wurde in vitro bereits von Flachskampf et al. (108) und Walker et al. (56) beschrieben.

Der Performance Index bot im Hinblick auf die Prothesengröße ein dem Discharge-Koeffizienten analoges Verhalten. Dies ist als Hinweis darauf zu werten, dass mit zunehmender Prothesengröße nicht nur die geometrische Klappenöffnungsfläche, sondern auch der von der Aorta vorgegebene äußere Klappendurchmesser vom Vorwärtsfluss über die Aortenklappe effektiver genutzt werden kann.

Bei der Betrachtung des systolischen transvalvulären Energieverlustes wird darüber hinaus deutlich, dass die mit abnehmendem Klappendurchmesser steigende Stenosierung zu einer signifikanten Mehrbelastung des linken Ventrikels führte.

Um die durch die künstliche Klappe generierte Stenose klinisch einordnen zu können, muss berücksichtigt werden, dass normalerweise – bei regelhafter Lage und Funktion der Herzklappenprothese – der Grad der Stenose verglichen mit einer stenosierten nativen Klappe gering ist. Für einen Patienten mit chronischer Aortenklappenstenose

kann somit durch einen Aortenklappenersatz eine bestehende schwere Stenose zu einer moderaten oder milden reduziert werden (3).

Dieser Sachverhalt trifft allerdings nur zu, wenn der Patient eine Prothese der Größe erhält, die gemessen an seiner Körperoberfläche und seinem Aktivitätsgrad dem systolischen Blutfluss eine genügend große Öffnungsfläche bietet beziehungsweise nur eine geringgradige Obstruktion des Ausflusstraktes zur Folge hat. Häufig aber ist es aufgrund von pathologischen Veränderungen des Aortenannulus (z.B. Fibrosierung und / oder Kalzifizierung, vgl. Punkt 1.2.3) oder einer ventrikulären Hypertrophie nicht möglich, dem Patienten eine Prothese entsprechender Größe zu implantieren. Daraus resultiert – insbesondere bei kleineren Prothesen der Größe 19 mm und 21 mm – ein sogenanntes *Mismatch* zwischen Implantat und Empfänger. Dieses Mismatch stellt eine problematische, iatrogene Erkrankung dar, die in einer Persistenz oder eventuell sogar in einer Steigerung der linksventrikulären Dysfunktion münden kann, ohne dass eine strukturelle Prothesen-Fehlfunktion vorliegt (65;130). Die Folgen eines solchen Mismatch werden postoperativ in einer verminderten Regression der linksventrikulären Hypertrophie sowie in einem sich progressiv verschlechternden hämodynamischen Zustand des Patienten sichtbar. Letztendlich beeinträchtigt das Mismatch sogar die Langzeit-Überlebensrate (15;131).

Über allen drei untersuchten Größen der SJM[®]-AHPJ-Prothese war in regelrechter Implantationsposition ein für künstliche Klappen zu erwartendes Regurgitationsvolumen zu verzeichnen. Wie auch in anderen In-vitro-Studien konnte in der vorliegenden Arbeit eine Abhängigkeit zwischen der Höhe des Regurgitationsvolumens beziehungsweise wegen des konstant gehaltenen totalen Schlagvolumens der Regurgitationsfraktion von der Klappengröße festgestellt werden. Dabei konnte sowohl für das Closure-Volumen als auch für das Leakage-Volumen der schon häufig beobachtete Zusammenhang ihrer Beträge mit der Prothesengröße ebenfalls bestätigt werden (45;46;56).

Um die Ursachen des Einflusses der Prothesengröße auf das Regurgitationsvolumen darzustellen, ist es notwendig, die Größenabhängigkeiten des Closure-Volumens und des Leakage-Volumens jeweils getrennt zu betrachten.

Die Zunahme des Closure-Volumens mit steigendem Klappendurchmesser liegt in dem Faktum begründet, dass die Herzklappenprothese mit zunehmender Dimension über größere Klappenflügel verfügt, die wiederum aus Trägheitsgründen einen längeren

Zeitraum für den Klappenschluss benötigen (45;106;132). Dieses Phänomen ist an dem Verhalten des Closure-Intervalls, das in den vorliegenden Versuchen gefunden wurde – das Closure-Intervall verlängerte sich mit steigender Klappengröße – zu erkennen. Die Verlängerung des Closure-Intervalls bedingt seinerseits eine Zunahme des Closure-Volumens.

Die nicht vollständige Dichtigkeit der SJM[®]-AHPJ-Prothesen, hervorgerufen durch die selbst im geschlossenen Zustand vorhandenen Spalten zwischen Klappenring und Klappensegeln beziehungsweise zwischen den beiden Klappensegeln einerseits und gewissen Undichtigkeiten im Bereich der Scharnierregion andererseits, implizieren das Auftreten eines diastolischen Lecks (56;125;133). Da dessen Betrag neben dem diastolischen mittleren aortalen Druck, der ja in den durchgeführten Versuchen konstant war, insbesondere von der „Insuffizienz-Fläche“ (entspricht hier der Fläche der Spalten) beeinflusst wird (56), erscheint die beobachtete Größenabhängigkeit hier ebenfalls leicht erklärbar.

In klinischer Hinsicht ist die in den Versuchen gefundene prothetische Insuffizienz zum einen an einer Mehrbelastung des linken Ventrikels beteiligt und führt zum anderen zu einer Steigerung der hämolytischen und thrombogenen Potenz der künstlichen Herzklappen (45;125).

An dieser Stelle lässt sich resümieren, dass alle betrachteten hämodynamischen Parameter der künstlichen Herzklappen bei regelrechter 0°-Implantationsposition im aortalen Anulus eindeutig unter dem Einfluss der Prothesengröße stehen.

Dabei zeichnen sich kleinere Prothesen vor allem durch ihre stenosierende Wirkung aus, wohingegen mit steigendem Klappendurchmesser die prothetische Insuffizienz immer mehr Gewicht erlangt.

4.3.1.2 Einfluss der Rotation

In vivo bildet die longitudinale Achse des linken Ventrikels mit der Aortenwurzel einen Winkel von 140° bis 150°. Daraus resultiert eine Blutstromauslenkung des ejizierten Schlagvolumens von circa 35° in Richtung posteriore Wand der Aorta ascendens, wodurch an dieser Stelle zu Beginn der Systole die höchsten Flussgeschwindigkeiten auftreten (134). Darüber hinaus nimmt das vom linken Ventrikel ejizierte Blutvolumen selbst bei einer nativen Aortenklappe einen spiralförmigen Verlauf entlang der Auswurfstrecke. Dies hat zur Folge, dass die maximalen Flussgeschwindigkeiten

beziehungsweise die daraus entstehenden Turbulenzen bis zu 90° an der Aortenwand weiterwandern und schließlich endsystolisch die rechte Aortenwand erreichen (135;136).

Berücksichtigt man diese beiden Phänomene, so erscheint es durchaus plausibel, dass bei einem Aortenklappenersatz die Rotation der Herzklappenprothese, deren Schließmechanismus (z.B. Klappenflügel oder Kippscheibe) je nach Rotationsstellung eine bestimmte Orientierung zur Blutstromrichtung einnimmt, einen entscheidenden Einfluss auf die maximal generierte Schubspannung und die zu messenden hämodynamischen Parameter darstellt.

Verschiedene Untersuchungen sowohl in vivo als auch in vitro – anhand spezieller Herz-Kreislauf-Modelle mit entsprechend gekrümmtem oder gezielt obstruiertem Ausflusstrakt – zeigten, dass die Stärke des Rotationseinflusses von der Art des vorliegenden Ventilmechanismus der Prothese abhängig ist. Kippscheiben-Prothesen werden von dem Rotationseffekt besonders ausgeprägt beeinflusst, wohingegen bei Doppelflügel-Klappen nur geringe, klinisch wohl eher irrelevante, rotationsbedingte Differenzen zu beobachten sind (135;137). Bei Untersuchungen an In-vitro-Modellen mit geradem, nicht obstruiertem Ausflusstrakt konnte solch eine Beeinflussung für Doppelflügel-Klappen allerdings nicht ermittelt werden (72).

Anhand der Daten der vorliegenden Arbeit konnte für die künstlichen Herzklappen in 0°-Implantationsposition entsprechend keine der drei untersuchten Rotationen eindeutig als die signifikant schlechteste oder beste bezüglich der Hämodynamik eruiert werden.

4.3.2 Hämodynamisches Verhalten der Herzklappenprothesen in gekippter Implantationsposition

4.3.2.1 Kardiochirurgischer Hintergrund

Im Wesentlichen sind zwei Sachverhalte zu nennen, die gegebenenfalls eine gekippte Implantation der Aortenklappenprothese im aortalen Anulus bedingen können.

Dies ist zum einen das Vorliegen der schon häufiger erwähnten anatomischen Gegebenheiten – erhebliche Kalzifizierung und Fibrosierung des Aortenanus sowie der benachbarten Strukturen, vor allem bei Patienten mit chronischem Aortenklappenvitium, wodurch ein sicheres Einnähen der Prothese an dieser Stelle extrem schwierig und manchmal sogar unmöglich ist. Obwohl von einigen Herstellern aortale Herzklappenprothesen (z.B. St. Jude Medical®-AECJ-Herzklappenprothese) erhältlich sind, deren Einnähen durch Vorhandensein eines speziell gefertigten, breiteren Nahtrings zum Teil auch unter solch widrigen Umständen erleichtert wird, kann eine schräge Implantation oft nicht gänzlich vermieden werden.

Die zweite Ursache einer gekippten Implantation liegt darin begründet, dass der Herzchirurg immer das Bestreben hat, die für den Patienten größtmögliche Prothese zu implantieren (15), einerseits da sich in zahlreichen In-vivo- und In-vitro-Studien – ebenso wie in den hier durchgeführten Versuchen – gezeigt hat, dass künstliche Herzklappen mit zunehmendem Durchmesser eine deutlich bessere Hämodynamik aufweisen, andererseits um einem Patient-Prothesen-Mismatch vorzubeugen (65;130;138). Ein derartiges Bestreben kann gegebenenfalls auch in einer nicht ganz horizontalen Implantationsposition münden (105).

Das Ausmaß der Kippung (Elevationswinkel von 20°), das in der vorliegenden Arbeit gewählt wurde, ist als relativ moderat zu betrachten. In der kardiochirurgischen Praxis können unter Umständen durchaus höhere Winkel resultieren.

4.3.2.2 Veränderung der hämodynamischen Parameter nach Elevation der Prothesen

Nach Elevation der Prothesen konnte für nahezu alle untersuchten hämodynamischen Parameter eine signifikante Änderung ihrer Mittelwerte nachgewiesen werden, woraus auf einen Zusammenhang zwischen Implantationsposition und Hämodynamik der Herzklappenprothese geschlossen werden kann. Aufgrund der als nachteilig zu

wertenden Veränderungen der Parameter kann schlussgefolgert werden, dass die gekippte Implantationsposition in einer deutlichen Beeinträchtigung des hämodynamischen Verhaltens der SJM[®]-AHPJ-Doppelflügel-Klappe in jeder Rotationsstellung für alle drei betrachteten Klappengrößen resultierte.

Valvuläre Stenose

In gekippter Position war über den Prothesen ein erhöhter mittlerer transvalvulärer Druckgradient, eine erhöhte Klappen-Resistance, sowie ein gesteigerter systolischer Energieverlust zu verzeichnen, wobei es zu einer signifikanten Reduktion des totalen sowie des effektiven Schlagvolumens kam.

Diese Konstellation kann global als Ausdruck einer deutlichen, im Vergleich zur 0°-Implantationsposition erhöhten Stenosierung durch die gekippte SJM[®]-AHPJ-Klappe gewertet werden (40;56;65;112;139).

Verantwortlich ist am ehesten ein durch die Kippung bedingtes, gestörtes Öffnungsverhalten der Klappenflügel (140). Dies würde auch die beobachtete Minimierung der effektiven Klappenöffnungsfläche, die dem Vorwärtsfluss zur Verfügung steht, erklären.

Da in der vorliegenden Arbeit allerdings keine Visualisierungstechnik, wie zum Beispiel Darstellung der Klappenbewegung mit einer High-Speed-Videokamera, zur Anwendung kam, kann die gestörte Öffnungsbewegung der Klappenflügel nur aus Hinweisen, welche die einzelnen Parameter liefern, abgeleitet werden.

Die Beträge der zur Charakterisierung einer Stenose herangezogenen Parameter zeigen, dass sich bei suboptimaler Implantation der normalerweise milde bis moderate Stenosegrad künstlicher Klappen in den moderaten bis schweren Bereich verlagert.

Übertragen auf In-vivo-Verhältnisse würden sich aus der gesteigerten Stenosierung über zwei unterschiedliche Mechanismen folgende Konsequenzen für den linken Ventrikel ergeben:

Zum einen bewirkt eine valvuläre Stenose eine Veränderung des perivalvulären Flussmusters im Sinne einer Flussbeschleunigung mit verstärkter Wirbelbildung im systolischen Vorwärtsfluss (129). Die Wirbelbildung ihrerseits bedingt eine weitere Steigerung der Arbeitslast des linken Ventrikels, welche durch die Stenose an sich bereits erhöht ist (44).

Das Vorliegen eines solchen Sachverhalts konnte auch in vitro anhand der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Erhöhung des systolischen transaortalen Energieverlustes verifiziert werden.

Zum anderen führt in vivo jede Stenosierung des linksventrikulären Ausflusstraktes ab einem gewissen Grad zu einer chronischen Drucküberlastung des linken Ventrikels mit der Folge eines gesteigerten Energieaufwands.

Pathophysiologisch sind dabei mehrere konsekutive Vorgänge zu beobachten. So reagiert beispielsweise bei Patienten mit einer stenotischen nativen Aortenklappe das Myokard des linken Ventrikels kompensatorisch mit einer konzentrischen Hypertrophie (35), wodurch in Ruhe die Aufrechterhaltung einer normalen linksventrikulären Funktion ohne Reduktion des Herz-Zeit-Volumens gewährleistet wird. Des Weiteren kommt es zu einer Verlängerung der systolischen Ejektionszeit bei gleichzeitiger Verkürzung der Diastolendauer, einem Anstieg des diastolischen Ventrikeldruckes und einem Abfall des aortalen Drucks mit daraus resultierendem verringerten koronaren Perfusionsdruck. Diese Konstellation führt zu einer Reduktion der koronararteriellen Perfusion mit verringertem Sauerstoffangebot. Da sich das Myokard demgegenüber in einem Zustand mit deutlich erhöhtem Sauerstoffbedarf befindet, mündet dies letztendlich in einer myokardialen Ischämie mit konsekutivem Herzversagen (3).

Bei Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterziehen, muss allerdings berücksichtigt werden, dass der eben beschriebene pathophysiologische Vorgang bei Bestehen einer Aortenklappenstenose zum Teil schon abgelaufen ist, und somit bereits ein pathologisch verändertes Herz mit konzentrischer Hypertrophie vorliegt. Die Implantation einer künstlichen Herzklappe führt bei dieser Ausgangslage trotz der geringen, baubedingten Stenose der Prothese zu einer Besserung des Krankheitsbildes mit entsprechendem Remodeling des linken Ventrikels. Ähnliches gilt auch für den Fall einer Aortenklappeninsuffizienz, bei der das Herz im Sinne einer exzentrischen Hypertrophie bereits krankhaft verändert ist.

Wenn allerdings durch die suboptimale Implantationsposition der Prothese der Stenosegrad vom mild-moderaten in den moderat-schweren Bereich verschoben wird, ist damit zu rechnen, dass die postoperative Regression der Hypertrophie mit Normalisierung der linksventrikulären Funktionsparameter (13;141) deutlich verzögert oder eventuell gänzlich verhindert wird (134;137).

Darüber hinaus ist es auch denkbar, dass das unter Punkt 4.3.1.1 angesprochene Patient-Prothesen-Mismatch durch eine gekippte Implantationsposition weiter verstärkt wird. Beides – gestörtes Remodeling und Mismatch – beeinflussen die Langzeit-Prognose des Aortenklappenersatzes deutlich in negativer Weise (65).

Prothetische Insuffizienz

Neben der Zunahme der Stenosierung führte die Kippung zu einer gesteigerten Insuffizienz der Prothesen, wobei eine Regurgitation bedingt durch ein paravalvuläres Leck aufgrund des Versuchsaufbaus ausgeschlossen war. Für alle betrachteten Klappengrößen war eine signifikante Erhöhung des Regurgitationsvolumens auf fast das Doppelte seines Ausgangswertes zu beobachten, wobei beide Fraktionen des Regurgitationsvolumens – das Closure-Volumen und das Leakage-Volumen – deutlich anstiegen. Dadurch nahm auch die Regurgitationsfraktion einen höheren Anteil am totalen Schlagvolumen ein.

Für die hämodynamische Gesamtsituation ergeben sich daraus im Wesentlichen zwei Konsequenzen. Zum einen erhöht sich durch diese Konstellation der gesamte transaortale Energieverlust, da das Regurgitationsvolumen neben dem mittleren transvalvulären Druckgradienten insbesondere diastolisch hierzu einen entscheidenden Beitrag leistet (45;48;49). Aufgrund der Tatsache, dass der transaortale Energieverlust – wie bereits ausgeführt – die Arbeitslast des linken Ventrikels negativ beeinflusst, bedingt das gesteigerte Regurgitationsvolumen eine Mehrbelastung des Ventrikels mit konsekutiver negativer Auswirkung auf das postoperative Remodeling.

Zum anderen kommt es als Folge der Regurgitationsjets im erhöhten Leakage-Volumen zu einem Anstieg der Schubspannung, die auf die zellulären Blutbestandteile wirkt (49;127). Die erhöhte Schubspannung fördert eine Steigerung der hämolytischen und thrombogenen Potenz der Herzklappenprothesen (vgl. Punkt 1.3.2.2) (45;56;142). Dies ist wahrscheinlich ein Grund, warum bei manchen Klappenträgern, trotz scheinbar regelrecht funktionierender Herzklappenprothese und ohne Vorliegen eines paravalvulären Lecks, eine deutliche Hämolyse zu beobachten ist.

Um den Grund für das erhöhte Regurgitationsvolumen zu suchen, müssen Closure-Volumen und Leakage-Volumen getrennt betrachtet werden.

Über die genauen Ursachen des gesteigerten Leakage-Volumens kann anhand der ermittelten Daten nur spekuliert werden. Als gesichert kann betrachtet werden, dass

dessen Steigerung in der Kippung begründet ist, da in beiden Implantationspositionen die typischen Einflussfaktoren der Regurgitation, wie mittlerer diastolischer Aortendruck konstant beziehungsweise die Dauer des geschlossenen Zustandes der Prothese sogar vermindert waren.

Möglicherweise verhindern Wirbelbildungen an den gekippten Klappenflügeln den suffizienten Klappenschluss. Um dies verifizieren zu können, müsste die gezielte Untersuchung des Flussmusters einer gekippten Klappenprothese erfolgen. In der Literatur finden sich keine Hinweise auf derartig durchgeführte Untersuchungen.

Anders verhält es sich mit den potentiellen Ursachen des gesteigerten Closure-Volumens. Das verlängerte Intervall des Klappenschlusses impliziert, dass in gekippter Position die Klappenflügel einen längeren Zeitraum für ihren Schluss benötigen als bei regelrechter Implantation.

Um nun die Ursache hierfür zu klären, bedarf es zunächst der Erläuterung der Physiologie des Klappenschlusses von mechanischen Doppelflügel-Klappen. Künstliche Herzklappen sind ebenso wie native Aortenklappen nur passive Organe, deren Bewegungen alleine durch Hub- und Zugkräfte, generiert vom valvulären Flussfeld, bestimmt werden (36). Die Lage der Herzklappenprothese beziehungsweise ihrer Klappenflügel in Bezug auf die **Kräftevektoren des systolischen und diastolischen Flussfeldes** stellt strömungsmechanisch betrachtet den Haupteinflussfaktor für den Ablauf der Öffnungs- und Schließbewegung der Segel.

Daneben nimmt auch die **Gravitationskraft** – wenn auch untergeordnet – Einfluss auf die Klappenflügelbewegungen, da die Klappenflügel eine gewisse Masse im Gravitationsfeld darstellen. Der Klappenschluss ist somit das Resultat aus dem Einwirken dieser Kräfte.

Die Orientierung der Doppelflügel-Klappe scheint dabei ein wichtiger Einflussfaktor zu sein. So zeigten Wu et al. (50) in vitro für verschiedene Modelle von Doppelflügel-Klappen, implantiert unter einem Winkel von 45° in Mitralposition, dass die beiden Klappenflügel nicht synchron, sondern zeitlich um wenige Millisekunden verzögert schließen. Das durch die schräge Implantation unten zu liegen kommende Segel führt dabei seine Schließbewegung schneller aus. Unter alleiniger Berücksichtigung des Einflusses der Gravitationskraft kann als Ursache hierfür gewertet werden, dass dieses Segel seine Schließbewegung mit Unterstützung der Gravitationskraft vollziehen kann;

das obere Segel hingegen muss sich entgegen dieser Kraft schließen. Dieses Phänomen ist auch bereits in vivo beobachtet worden (143).

Überträgt man dies nun auf eine wie in den hier durchgeführten Untersuchungen, gekippt implantierte Doppelflügel-Klappe in Aortenposition, so kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ihr unterer Klappenflügel mit Hilfe der Kräfte der Gravitation früher, eventuell bereits endsystolisch, geschlossen wird. Das obere Segel hingegen, dessen Schließbewegung entgegen dem Gravitationsfeld gerichtet ist, benötigt zur Initiation und zum Vollzug seines Schlusses einen höheren Anteil der Kräfte des diastolischen Rückstromes, welche wiederum in Abhängigkeit von dessen Volumen stehen (50).

Der definitive Klappenschluss mechanischer Doppelflügel-Klappen findet, im Unterschied zur nativen Aortenklappe, nicht endsystolisch – bedingt durch die Strömungsdezeleration – statt, sondern fällt immer in die Phase der frühen Diastole (144). Für jedes Klappenmodell korreliert das Ausmaß des zum definitiven Klappenschluss nötigen diastolischen Rückstromes direkt mit dem maximalen Öffnungswinkel der Klappenflügel, mit deren Trägheitsmoment und mit der Schließrichtung der Klappensegel bezüglich des Gravitationsfeldes (50).

Vor diesem Hintergrund lässt sich möglicherweise auch das durch die Kippung veränderte Schließverhalten der SJM[®]-AHPJ-Doppelflügel-Klappe in den hier durchgeführten Experimenten erklären, wenngleich der Kippwinkel geringer war als in der oben zitierten Untersuchung (20° versus 45°).

In der 0°-Implantationsposition wirken auf beide Klappenflügel aufgrund ihrer horizontalen Lage im aortalen Anulus bestimmte Hub- und Zugkräfte des diastolischen valvulären Flussfeldes (= diastolischer Rückstrom). Daneben unterstützt auch die Gravitationskraft teilweise die Klappenschließbewegungen. Somit ist ein geringeres Ausmaß an Hub- und Zugkräften des diastolischen Rückstroms – also ein geringeres Rückstromvolumen (= Closure-Volumen) – notwendig, um einen definitiven Klappenschluss zu erzielen.

In gekippter 20°-Implantationsposition hingegen nehmen beide Klappenflügel eine andere Lage zu den Kräftevektoren des valvulären Flussfeldes ein beziehungsweise unterliegen einem asymmetrischen Gravitationseinfluss. Der Anteil der Gravitationskräfte, die den Klappenschluss unterstützen, scheint hierbei weitaus geringer zu sein. Führt man sich die genaue Lage der Prothesen in der Kunstaorta vor

Augen, ergibt sich dieser Schluss als logische Konsequenz. Folglich müssen höhere Kräfte durch den diastolischen Rückstrom aufgebracht werden, um den Schluss beider Klappenflügel zu initiieren beziehungsweise zu komplettieren. Daraus resultiert für die 20°-Implantationsposition ein deutlich erhöhtes Closure-Volumen und als unmittelbare Folge ein verlängertes Closure-Intervall, wie dies in den durchgeführten Experimenten gesehen wurde.

Ob darüber hinaus die Entstehung von Turbulenzen im valvulären Bereich, die einen schnellen Schluss der Doppelflügel-Klappe verhindern und dadurch zu einer Steigerung des Closure-Volumens führen, als ein weiterer Grund für den Einfluss der Implantationsposition zu betrachten ist, kann nicht sicher festgestellt werden, da hierzu keine Daten erhoben werden konnten.

Strömungsprofile

Obwohl in der vorliegenden Arbeit keine speziellen Untersuchungen der valvulären Geschwindigkeitsprofile durchgeführt worden sind, besteht die Möglichkeit, anhand einiger beobachteter hämodynamischer Parameter Rückschlüsse auf das postvalvuläre Flussmuster beziehungsweise Strömungsprofil zu ziehen.

Nach Elevation der Herzklappenprothese war für alle untersuchten Prothesengrößen ein deutlich reduzierter Discharge-Koeffizient zu beobachten. Dies kann als Hinweis auf das Vorliegen eines exzentrischen Flussprofils gewertet werden (108). Als potentielle Ursache hierfür kommt die in gekippter Position scheinbar veränderte Öffnungs- und Schließgeometrie der Doppelflügel-Klappen in Betracht. Exzentrische Strömungsprofile sind neben Arealen stagnierender Strömung gekennzeichnet durch Zonen mit hohen Geschwindigkeitsgradienten, die für die Generierung einer hohen Schubspannung („shear stress“) verantwortlich sind (71). Die Schubspannung wiederum hat negative Auswirkungen auf die zellulären Blutbestandteile und intensiviert daher das Risiko der hämolytischen und thrombogenen Potenz von künstlichen Herzklappenprothesen (145). Darüber hinaus resultiert die gesteigerte Schubspannung unter der Annahme eines exzentrischen Flussprofils in einer vermehrten Schädigung der aortalen Endothelzellen beziehungsweise initiiert sie deren abnormes Wachstum („tissue overgrowth“) (140). Findet ein derartiges Endothelzellwachstum in unmittelbarer Nähe des Klappenringes statt, kann es zu einer weiteren Beeinträchtigung der Klappenflügelbewegungen mit konsekutiver Klappendysfunktion kommen (48).

Die gesteigerten Beträge der mittleren transvalvulären Druckgradienten und des systolischen transaortalen Energieverlustes bestärken die Vermutung, dass das perivalvuläre Flussfeld bei gekippter Implantationsposition eine Änderung im Sinne einer Zunahme von turbulenten Strömungsanteilen erfährt (134). Stein et al. zeigten, dass als Folge von Turbulenzen im postvalvulären Flussfeld mit der Entwicklung einer Dilatation der Aortenwand bis hin zur Ausbildung eines Aortenaneurysmas zu rechnen ist (146).

4.3.2.3 Einfluss der Prothesengröße

Eine Verschlechterung der hämodynamischen Prothesen-Eigenschaften in der 20°-Implantationsposition war bei allen drei untersuchten Klappendurchmessern zu verzeichnen. Dabei konnte der unter Punkt 4.3.1.1 beschriebene Größeneinfluss auf die einzelnen hämodynamischen Parameter bei regelrechter Implantation auch bei gekippter Implantationsposition für die Parameter ΔP_{mean} , R_{AO} , V_{Cl} , V_{L} , V_{R} , RF und T_{Cl} prinzipiell bestätigt werden, allerdings zeigten einige ein differentes Verhalten.

So blieb die Abnahme des mittleren transvalvulären Druckgradienten und der aortalen Klappen-Resistance mit zunehmendem Innendurchmesser der Herzklappenprothese zwar erhalten, die Differenzen zwischen den einzelnen Größen der Prothesen allerdings minimierten sich in gekippter Position deutlich.

Hingegen war bei den anderen fünf Parametern mit zunehmendem Innendurchmesser eine immer ausgeprägtere Steigerung ihrer Beträge in der 20°-Position zu beobachten, wodurch sich die Differenzen vergrößerten.

Diese Konstellation legt die Vermutung nahe, dass der in regelrechter Implantationsposition vorhandene Vorteil von größeren Prothesen gegenüber kleineren durch die Kippung der Herzklappenprothese relativiert wird.

Das Verhalten der Parameter EOA , C_d und PI bekräftigt diese Schlussfolgerung. Der Discharge-Koeffizient und der Performance-Index wiesen in der 20°-Position eine zur 0°-Position gegenläufige Tendenz auf. Das heißt nach Kippung scheint mit zunehmender Klappengröße die nominelle Fläche zum einen gegeben durch die geometrische Klappenöffnungsfläche, zum anderen durch die Nahring-Fläche vom Vorwärtsstrom immer eingeschränkter genutzt werden zu können. So lagen beispielsweise die Beträge der effektiven Klappenöffnungsfläche für die 23 mm und 25 mm SJM-AHPJ[®]-Prothese in gekippter Position annähernd im gleichen Bereich.

4.3.2.4 Einfluss der Rotation

In allen drei untersuchten Rotationsstellungen resultierte die Kippung der Herzklappenprothesen in einer eindeutigen Beeinträchtigung der Klappen-Hämodynamik.

Auffällig war, dass im Unterschied zur regelrechten Position in gekippter Implantationsposition bei einer 90°-Rotation die beobachteten hämodynamischen Parameter bei allen drei untersuchten Prothesengrößen – mit einigen Ausnahmen – am häufigsten negativ beeinflusst worden waren.

Bei einer 90°-Rotationsstellung der Prothese bewirkte die Kippung die stärkste Reduktion des totalen Schlagvolumens sowie des Herz-Zeit-Volumens bei allen Prothesengrößen. Darüber hinaus resultierte sie – außer bei der 23 mm Prothese – im größten Anstieg des mittleren transvalvulären Druckgradienten und der aortalen Klappen-Resistance nach Kippung. Diese Konstellation ist als Indiz dafür zu betrachten, dass die nach Kippung erhöhte Stenosierung (vgl. Punkt 4.3.2.2) bei einer Rotationsstellung der Herzklappenprothese von 90° besonders ausgeprägt ist.

Ähnliche Schlussfolgerungen ergeben sich auch bei Betrachtung der Insuffizienz-Parameter. So stieg beispielsweise die Regurgitationsfraktion der 21 und 25 mm Klappe wiederum bei einem Rotationswinkel von 90° am gravierendsten an.

Beide Phänomene – erhöhte prothetische Stenose und Insuffizienz bei 90°-Rotationsstellung – sind durch folgende Hypothese zu erklären:

Aus der 90°-Rotationsstellung ergibt sich in der gekippten Position für jeden der beiden Klappenflügel der Herzklappenprothese verglichen mit den anderen Rotationen eine völlig gegensätzliche Lage bezogen auf die Orientierung des Blutstromes und des Gravitationsfeldes. Das Klappensegel, welches unten zu liegen kommt, befindet sich, bezogen auf die Kunstaorta, beinahe in einer horizontalen Lage. Seine Öffnungsbewegung muss somit entgegen der Gravitation erfolgen. Die annähernd vertikale Position des oberen Segels führt dazu, dass sich dieses entgegen dem Gravitationsfeld schließen muss (vgl. Punkt 4.3.2.2).

Des Weiteren ist zu bedenken, dass das ejizierte Blutvolumen beide Segel, anders als in 0°-Implantationsposition, unter verschiedenen Winkeln trifft.

Es liegt die Vermutung nahe, dass sich die Summe aller Kräftevektoren, die vom valvulären Flussfeld beziehungsweise vom Gravitationsfeld systolisch und diastolisch generiert werden, derart auf die Prothese auswirken, dass deren Öffnungs- und

Schließbewegungen so beeinflusst werden, dass die Hämodynamik der Doppelflügel-Klappe insgesamt deutlich in negativer Weise beeinträchtigt wird.

Zur Verifizierung dieser Hypothese wären allerdings zusätzliche spezifische Untersuchungen (z.B. Particle-Imaging-Velocimety, Laser-Doppler-Anemometry oder High-Speed-Videokamera) mit Visualisierung des Klappenöffnungs- und Schließverhaltens einschließlich des valvulären Flussfeldes notwendig.

4.3.3 Resümee

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation implizieren, dass eine nur gering von der regelhaften, optimalen Position abweichende, gekippte Implantationsposition einer Standard-Doppelflügel-Klappe im aortalen Anulus zum einen deren hämodynamisches Verhalten nachteilig beeinflusst, zum anderen die potentiellen Risiken, die eine mechanische Klappe in sich birgt, wie Thrombogenität, Hämolyse oder linksventrikuläre Mehrbelastung, über das normale Niveau hinaus erhöht.

Diese negativen Auswirkungen erstrecken sich dabei auf alle drei untersuchten Prothesengrößen, die zugleich die am häufigsten implantierten Größen von Herzklappenprothesen repräsentieren.

Die Beeinträchtigung der Klappen-Hämodynamik geht soweit, dass die Vorteile eines größeren Prothesendurchmessers durch eine suboptimale Implantationsposition stark relativiert werden. Bemerkenswert ist hierbei, dass eine regelhaft implantierte 21 mm Klappe über ein besseres hämodynamisches Verhalten verfügt als eine gekippt implantierte 23 mm Prothese. Gleiches trifft auch für die in 0°-Position implantierte 23 mm Klappe verglichen mit der gekippten 25 mm Klappe zu.

Von den betrachteten Rotationsstellungen konnte keine eruiert werden, die den negativen Effekt der Kippung aufhebt. Im Gegenteil, der Rotationswinkel von 90° zeichnete sich als derjenige ab, durch welchen die hämodynamischen Eigenschaften der künstlichen Klappe noch weiter beeinträchtigt wurden.

An dieser Stelle soll noch einmal betont werden, dass mit dem vorliegenden Versuchsaufbau auf die exakten strömungsmechanischen Vorgänge, die in den einzelnen Implantationspositionen beziehungsweise Rotationsstellungen auf die Herzklappenprothese wirken, nur anhand der ermittelten hämodynamischen Parameter geschlossen werden kann. Diese hämodynamischen Parameter besitzen zwar eine hohe Aussagekraft, trotzdem können in letzter Konsequenz definitive Aussagen zur

detaillierten Strömungsmechanik aufgrund nicht durchgeführter Untersuchungen, wie Erfassung der Flussprofile oder Visualisierung der Klappenbewegungen, nicht getroffen werden.

4.4 Kardiochirurgisch-operative Konsequenzen

Aus der Beobachtung, dass bereits die moderate Kippung einer Standard-Doppelflügel-Klappe, unabhängig von ihrer Größe und Rotationsstellung, zu einer deutlichen Beeinträchtigung ihrer hämodynamischen Eigenschaften führt und aus der unter Punkt 4.2.4 ausgeführten Annahme, dass dieser in vitro beobachtete Effekt auch in vivo zu erwarten ist, lassen sich einige kardiochirurgisch-operative Konsequenzen ableiten.

Primär sollte eine nicht regelhafte, gekippte Implantationsposition der Herzklappenprothese im aortalen Anulus weitestgehend vermieden werden. Die Verwendung der nächst kleineren Prothesengröße erscheint ratsam, wenn die für den Patienten maximal mögliche Prothese nur schräg implantierbar ist.

Kann aufgrund der anatomischen Gegebenheiten eine gekippte Implantation unter keinen Umständen vermieden werden, sollte zumindest die ungünstigste 90°-Rotationsstellung der Prothese umgangen beziehungsweise korrigiert werden. Da die definitive Lage der künstlichen Klappe oft erst nach komplettem Einnähen sichtbar wird, bieten in situ drehbare Herzklappenprothesen eine gute Möglichkeit, ohne erneute Explantation die Rotationsstellung rasch zu korrigieren. Ungeachtet dessen ist eine uneingeschränkte Beweglichkeit der Klappenflügel unbedingt zu gewährleisten.

4.5 Ausblick für die zukünftige Entwicklung von Herzklappenprothesen

Die Resultate der vorliegenden Dissertation machen deutlich, dass Doppelflügel-Klappen, die in der Reihe der mechanischen Herzklappenprothesen die Position der technisch höchst entwickelten einnehmen, selbst unter idealen Implantationsbedingungen von den optimalen hämodynamischen Eigenschaften nativer Klappen noch weit entfernt sind. Bei Vorliegen von widrigen Implantationsbedingungen, die in einer suboptimalen Lage der Klappe resultieren, werden die Unzulänglichkeiten dieses Klappen-Modells ähnlich wie bei Kippscheiben-Prothesen (128) weiter verstärkt.

Inwieweit eine Beeinträchtigung der hämodynamischen Eigenschaften von anderen mechanischen oder biologischen Prothesen-Arten durch eine gekippte Implantationsposition bedingt wird, kann weder aus den vorliegenden Ergebnissen noch aus Literaturangaben geschlussfolgert werden.

Der Entwicklungsprozess von künstlichen Herzklappen darf auf keinen Fall als abgeschlossen betrachtet werden – im Gegenteil. Für die sinnvolle Fortführung dieses Prozesses werden weitere In-vitro-, aber auch In-vivo-Studien notwendig sein, da viele Phänomene der Klappenmechanik und ihrer Hämodynamik noch nicht bis ins Detail geklärt sind, insbesondere nicht bei suboptimaler Orientierung der Klappe. Erst wenn die hierbei ablaufenden strömungsmechanischen Vorgänge erklärbar sind, können neue mechanische Prothesen, die gegenüber diesem Einfluss resistenter sind, entwickelt werden.

Die Weiterentwicklung von mechanischen Prothesen dürfte wohl auch in den nächsten Jahren noch eine wichtige Rolle spielen, denn trotz zahlreicher Neuentwicklungen im Bereich der biologischen Klappen mit ungestenteten Heterografts und der seit Beginn der 90er Jahre wieder vermehrt implantierten Homo- und Autografts, stellen mechanische Klappen – allen voran Doppelflügel-Klappen – hauptsächlich aufgrund ihrer guten Haltbarkeit und geringen klappen-bezogenen Komplikationen den Hauptanteil aller implantierten Herzklappenprothesen (16;147).

Die Erkenntnis, dass das Design der nativen Klappe besser ist als das der besten künstlichen, wird in letzter Konsequenz den Entwicklungsprozess wohl in die Richtung des vielversprechenden Bioengineering von Herzklappenprothesen lenken, das bisher allerdings erst an seinen Anfängen steht. Jedoch mögen auch hier die Erkenntnisse aus strömungsmechanischen Experimenten wertvolle Informationen liefern.

V. Literaturverzeichnis

1. Braunwald E. Valvular Heart Disease. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. St. Louis; Philadelphia; London; Sydney; Toronto: W. B. Saunders Company, 1997: 1007-1076.
2. Schumpelick V, Bleese NM, Mommsen U. Chirurgie. 4 ed. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1999.
3. Braunwald E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5 ed. W.B. Saunders Company, 1997.
4. Kennedy JW, Twiss RD, Blackmon JR, Dodge HT. Quantitative angiocardiology. 3. Relationships of left ventricular pressure, volume, and mass in aortic valve disease. Circulation 1968; 38(5):838-845.
5. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. Circulation 1980; 62(3):576-582.
6. Iskandrian AS, Hakki AH, Manno B, Amenta A, Kane SA. Left ventricular function in chronic aortic regurgitation. J Am Coll Cardiol 1983; 1(6):1374-1380.
7. Scognamiglio R, Roelandt J, Fasoli G, Marchese D, Prandi AM, Stritoni P. Relation between myocardial contractility, hypertrophy and pump performance in patients with chronic aortic regurgitation: an echocardiographic study. Int J Cardiol 1984; 6(4):473-488.
8. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick EH. Hurst's The Heart. Companion Handbook. 9 ed. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw Hill, 1999.
9. Oakley CM. Management of valvular stenosis. Curr Opin Cardiol 1995; 10(2):117-123.
10. Dalen JE, Alpert JS. Valvular Heart Disease. Boston: Little Brown and Co., 1987.
11. Herold G, et al. Innere Medizin. 2000.
12. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Abnormal exercise hemodynamics in patients with normal systolic function late after aortic valve replacement. Circulation 1988; 77(3):613-624.

13. Murakami T, Kikugawa D, Endou K, Fukuhiro Y, Ishida A, Morita I, Masaki H, Inada H, Fujiwara T. Changes in patterns of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement for aortic stenosis and regurgitation with St. Jude Medical cardiac valves. *Artif Organs* 2000; 24(12):953-958.
14. DeWall RA, Qasim N, Carr L. Evolution of mechanical heart valves. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5):1612-1621.
15. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Cardiac Surgery*. 2 ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone Inc., 1993.
16. Edmunds LH, Jr. Evolution of prosthetic heart valves. *Am Heart J* 2001; 141(5):849-855.
17. Braunwald NS, Cooper T, Morrow AG. Complete replacement of the mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40(1):1-11.
18. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40(6):744-762.
19. Nolan SP. The future of heart valve standards. *J Heart Valve Dis* 1998; 7(2):123-124.
20. Akins CW. Mechanical Cardiac Valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:161-172.
21. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/ballvlvs.htm>. 1998. Internet Communication
22. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/disk1.htm>. 1998. Internet Communication
23. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/bjorkshi.htm>. 1998. Internet Communication
24. Vogt S, Hoffmann A, Roth J, Dubach P, Beitschmann W, Hasse J, Gradel E, Stulz E, Burckhardt D. Heart valve replacement with Björk-Shiley and St. Jude Medical prostheses: a randomized comparison in 178 patients. *Eur Heart J* 1990; 11(7):583-591.
25. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/disk2.htm>. 1998. Internet Communication
26. <http://www.sjm.com>. 2001. Internet Communication
27. Collins JJ, Jr. The evolution of artificial heart valves. *N Engl J Med* 1991; 324(9):624-626.
28. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/antiivl.htm>. 1998. Internet Communication
29. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/hanock.htm>. 1998. Internet Communication
30. Sapirstein JS, Smith PK. The "ideal" replacement heart valve. *Am Heart J* 2001; 141(5):856-860.

31. Doty DB, Michielon G, Wang ND, Cain AS, Millar RC. Replacement of the aortic valve with cryopreserved aortic allograft. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(2):228-235.
32. Treasure T. The pulmonary autograft as an aortic valve replacement. *Lancet* 1994; 343(8909):1308.
33. <http://www.csmc.edu/cvs/md/valve/humv1v.htm>. 1998. Internet Communication
34. Doty DB. Replacement of the aortic valve with cryopreserved aortic allograft: the procedure of choice for young patients. *J Card Surg* 1994; 9(2 Suppl):192-195.
35. Becker AE, Anderson RH. *Pathologie des Herzens*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1985.
36. Berne RM. *Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System. The Heart*. Bethesda, Maryland: American Physiology Society, 1979.
37. Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 27 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1997.
38. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. 6 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1995.
39. Montarello JK, Perakis AC, Rosenthal E, Boyd EG, Yates AK, Deverall PB, Sowton E, Curry PV. Normal and stenotic human aortic valve opening: in vitro assessment of orifice area changes with flow. *Eur Heart J* 1990; 11(6):484-491.
40. Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 3 ed. Baltimore, MD, USA: Williams & Wilkins, 1998.
41. Nichols WW, Pepine CJ, Geiser EA, Conti CR. Vascular load defined by the aortic input impedance spectrum. *Fed Proc* 1980; 39(2):196-201.
42. Krakau I. *Das Herzkatheterbuch – diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. Stuttgart: Thieme, 1999.
43. Milnor WR, Collins N. *Hemodynamics*. 2 ed. Baltimore, MD, USA: Williams & Wilkins, 1989.
44. Knott E, Reul H, Knoch M, Steinseifer U, Rau G. In vitro comparison of aortic heart valve prostheses. Part 1: Mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96(6):952-961.
45. Butterfield M, Fisher J, Davies GA, Spyt TJ. Comparative study of the hydrodynamic function of the CarboMedics valve. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(4):815-820.
46. Walker DK, Scotten LN. A database obtained from in vitro function testing of mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3(5):561-570.

47. Razzolini R, Gerosa G, Leoni L, Casarotto D, Chioin R, Dalla-Volta S. Transaortic gradient is pressure-dependent in a pulsatile model of the circulation. *J Heart Valve Dis* 1999; 8(3):279-283.
48. Reul H, van Son JA, Steinseifer U, Schmitz B, Schmidt A, Schmitz C, Rau G. In vitro comparison of bileaflet aortic heart valve prostheses. St. Jude Medical, CarboMedics, modified Edwards-Duromedics, and Sorin-Bicarbon valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(3):412-420.
49. Sakhaeimanesh AA, Morsi YS. Analysis of regurgitation, mean systolic pressure drop and energy losses for two artificial aortic valves. *J Med Eng Technol* 1999; 23(2):63-68.
50. Wu ZJ, Hwang NH. Asynchronous closure and leaflet impact velocity of bileaflet mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1995; 4 Suppl 1:S38-S49.
51. Ellis JT, Healy TM, Fontaine AA, Saxena R, Yoganathan AP. Velocity measurements and flow patterns within the hinge region of a Medtronic Parallel bileaflet mechanical valve with clear housing. *J Heart Valve Dis* 1996; 5(6):591-599.
52. Ellis JT, Travis BR, Yoganathan AP. An in vitro study of the hinge and near-field forward flow dynamics of the St. Jude Medical Regent bileaflet mechanical heart valve. *Ann Biomed Eng* 2000; 28(5):524-532.
53. Ellis JT, Yoganathan AP. A comparison of the hinge and near-hinge flow fields of the St Jude medical hemodynamic plus and regent bileaflet mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119(1):83-93.
54. Gao ZB, Hosein N, Dai FF, Hwang NH. Pressure and flow fields in the hinge region of bileaflet mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1999; 8(2):197-205.
55. Liu JS, Lu PC, Chu SH. Turbulence characteristics downstream of bileaflet aortic valve prostheses. *J Biomech Eng* 2000; 122(2):118-124.
56. Walker PG, Yoganathan AP. In vitro pulsatile flow hemodynamics of five mechanical aortic heart valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6 Suppl 1:S113-S123.
57. Maymir JC, Deutsch S, Meyer RS, Geselowitz DB, Tarbell JM. Mean velocity and Reynolds stress measurements in the regurgitant jets of tilting disk heart valves in an artificial heart environment. *Ann Biomed Eng* 1998; 26(1):146-156.
58. Yoganathan AP. Flow characteristics of prosthetic heart valves. *Int J Card Imaging* 1989; 4(1):5-8.

59. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic Formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *Am Heart J* 1951; 41(1):1-29.
60. Schoepfhoerster R, Chandran KB. Effect of systolic flow rate on the prediction of effective prosthetic valve orifice area. *J Biomech* 1989; 22(6-7):705-715.
61. Guo GX, Romero CM, Kingsbury C, Quijano RC. In vitro pulsatile flow study on effective orifice area of prosthetic mechanical heart valves. *Biomed Sci Instrum* 1993; 29:457-464.
62. Yoganathan AP, Valdes-Cruz LM, Schmidt-Dohna J, Jimoh A, Berry C, Tamura T, Sahn DJ. Continuous-wave Doppler velocities and gradients across fixed tunnel obstructions: studies in vitro and in vivo. *Circulation* 1987; 76(3):657-666.
63. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Theoretical and practical differences between the Gorlin formula and the continuity equation for calculating aortic and mitral valve areas. *Am J Cardiol* 1991; 67(15):1268-1272.
64. Baumgartner H, Khan SS, DeRobertis M, Czer LS, Maurer G. Doppler assessment of prosthetic valve orifice area. An in vitro study. *Circulation* 1992; 85(6):2275-2283.
65. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of the prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(4):1131-1141.
66. Cannon SR, Richards KL, Crawford MH, Folland ED, Pierpont G, Sethi GK, Hammermeister KE. Inadequacy of the Gorlin formula for predicting prosthetic valve area. *Am J Cardiol* 1988; 62(1):113-116.
67. Yoganathan AP, Ellis JT, Healy TM, Chatzimavroudis GP. Fluid dynamic studies for the year 2000. *J Heart Valve Dis* 1998; 7(2):130-139.
68. Houlind K, Eschen O, Pederson EM, Jensen T, Hasenkam JM, Paulsen PK. Magnetic resonance Imaging of blood velocity distribution around St. Jude Medical aortic valves in patients. *J Heart Valve Dis* 1996; 5:511-517.
69. Hasenkam JM, Ringgaard S, Houlind K, Botnar RM, Stodkilde-Jorgensen H, Boesinger P, Pederson EM. Prosthetic heart valve evaluation by magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:300-305.
70. Schramm D, Baldauf W, Meisner H. Flow pattern and velocity field distal to human aortic and artificial heart valves as measured simultaneously by

- ultramicroscope anemometry in cylindrical glass tubes. Thorac Cardiovasc Surg 1980; 28(2):133-140.
71. Lim WL, Chew YT, Chew TC, Low HT. Steady flow dynamics of prosthetic aortic heart valves: a comparative evaluation with PIV techniques. J Biomech 1998; 31(5):411-421.
 72. Chandran KB. Pulsatile flow past St. Jude Medical bileaflet valve. An in vitro study. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 89(5):743-749.
 73. Hanle DD, Harrison EC, Yoganathan AP, Allen DT, Corcoran WH. In vitro flow dynamics of four prosthetic aortic valves: a comparative analysis. J Biomech 1989; 22(6-7):597-607.
 74. Modi VJ, Akutsu T. On the hemodynamics of several prosthetic heart valves: in vitro study. Monogr Atheroscler 1990; 15:125-137.
 75. Shandas R, Kwon J. Digital particle image velocimetry (DPIV) measurements of the velocity profiles through bileaflet mechanical valves: in vitro steady. Biomed Sci Instrum 1996; 32:161-167.
 76. Lim WL, Chew YT, Chew TC, Low HT. Steady flow velocity field and turbulent stress mappings downstream of a porcine bioprosthetic aortic valve in vitro. Ann Biomed Eng 1997; 25(1):86-95.
 77. Lim WL, Chew YT, Chew TC, Low HT. Particle image velocimetry in the investigation of flow past artificial heart valves. Ann Biomed Eng 1994; 22(3):307-318.
 78. Skoularigis J, Essop MR, Skudicky D, Middlemost SJ, Sareli P. Frequency and severity of intravascular hemolysis after left-sided cardiac valve replacement with Medtronic Hall and St. Jude Medical prostheses, and influence of prosthetic type, position, size and number. Am J Cardiol 1993; 71(7):587-591.
 79. Kopf GS, Hammond GL, Geha AS, Elefteriades J, Hashim SW. Long-term performance of the St. Jude Medical valve: low incidence of thromboembolism and hemorrhagic complications with modest doses of warfarin. Circulation 1987; 76(3 Pt 2):III132-III136.
 80. Crexells C, Aerichide N, Bonny Y, Lepage G, Campeau L. Factors influencing hemolysis in valve prosthesis. Am Heart J 1972; 84(2):161-170.
 81. Yoganathan AP, Woo YR, Sung HW. Turbulent shear stress measurements in the vicinity of aortic heart valve prostheses. J Biomech 1986; 19(6):433-442.

82. Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC. Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 1972; 12(3):257-273.
83. Ismeno G, Renzulli A, Carozza A, De Feo M, Iannuzzi M, Sante P, Cotrufo M. Intravascular hemolysis after mitral and aortic valve replacement with different types of mechanical prostheses. *Int J Cardiol* 1999; 69(2):179-183.
84. Sezai Y, Umeda S, Okazaki T, Okamoto I, Rikukawa H, Shiono M. Hemodynamic and hemolytic features of the St. Jude Medical valve prostheses. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1984; 25(1):16-24.
85. Robinson RM, Morrow AG, Gebel P. Mechanical destruction of erythrocytes by incompetent aortic valvular prosthesis; clinical, hemodynamic, and hematologic findings. *Am Heart J* 1966; 71(2):179-186.
86. Colantuoni G, Hellums JD, Moake JL, Alfrey CP, Jr. The response of human platelets to shear stress at short exposure times. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23:626-631.
87. Brown CH, Lemuth RF, Hellums JD, Leverett LB, Alfrey CP. Response of human platelets to shear stress. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1975; 21:35-39.
88. Hung TC, Hochmuth RM, Joist JH, Sutura SP. Shear-induced aggregation and lysis of platelets. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22:285-291.
89. Ramstack JM, Zuckerman L, Mockros LF. Shear-induced activation of platelets. *J Biomech* 1979; 12(2):113-125.
90. Bluestein D, Rambod E, Gharib M. Vortex shedding as a mechanism for free emboli formation in mechanical heart valves. *J Biomech Eng* 2000; 122(2):125-134.
91. Löffler G, Petrides PP. *Biochemie und Pathobiochemie*. 4 ed. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Madrid, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer-Verlag, 1997.
92. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 1998; 7(6):672-707.

93. Milnor WR. Pulsatile Blood Flow. *N Engl J Med* 1972; 1(287):27-34.
94. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 8 ed. Philadelphia, London, Totonto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1991.
95. Frank O. Zur Hämodynamik des Herzmuskels. *Z Biol* 1895;(32):370-437.
96. Starling EH. The compensating mechanism of the heart. *Lancet* 1897; 1:569-572.
97. Wieting DW. In vitro testing of heart valves: evolution over the past 25 years. *Ann Thorac Surg* 1989; 48(3 Suppl):S12-S13.
98. St.Jude Medical Inc. Physican`s Manual. St. Jude Medical Mechanical Heart Valve. St. Paul, Minnesota, USA: 1997.
99. Mediport Berlin Heart GmbH Kardiotechnik. Berlin Heart Assist Device. Bediener-Handbuch. Berlin, 2000.
100. Drews T, Loebe M, Hennig E, Kaufmann F, Muller J, Hetzer R. The 'Berlin Heart' assist device. *Perfusion* 2000; 15(4):387-396.
101. Drews T, Loebe M, Jurmann M, zu Dohna R, Erben M, Hetzer R. Outpatients on biventricular assist devices. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(5):296-299.
102. B. Braun Melsungen AG. Combitrans Monitoring–Set zur physiologischen Druckmessung. Gebrauchsanweisung. Melsungen, Germany: B. Braun, Melsungen AG, 1998.
103. Datex-Ohmeda Incorporation. Datex-Ohmeda AS/3 Compact Monitor. Gebrauchsanweisung. 1999.
104. Transonic Systems Inc. Transonic Systems Inc. Flowmeters. Handbook. Ithaca, NY, USA: Transonic Systems Inc., 1997.
105. Bech-Hanssen O, Caidahl K, Wallentin I, Ask P, Wranne B. Assessment of effective orifice area of prosthetic aortic valves with Doppler echocardiography: an in vivo and in vitro study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122(2):287-295.
106. Werner S, Wendt MO, Schichl K, Pohl M, Koch B. [Testing the hydrodynamic properties of heart valve prostheses with a new test apparatus]. *Biomed Tech (Berl)* 1994; 39(9):204-210.
107. Fisher J. Comparative study of the hydrodynamic function of the size 19mm and 21mm St. Jude Medical Hemodynamic Plus Bileaflet Heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3(1):75-80.
108. Flachskampf FA, Weyman AE, Guerrero JL, Thomas JD. Influence of orifice geometry and flow rate on effective valve area: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(5):1173-1180.

109. Heiliger R, Lambertz H, Geks J, Mittermayer C. Hydrodynamic investigation of mechanical bileaflet valves. *Artif Organs* 1988; 12(5):431-443.
110. Izzat MB, Birdi I, Wilde P, Bryan AJ, Angelini GD. Evaluation of the hemodynamic performance of small CarboMedics aortic prostheses using Dobutamine-stress doppler echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1048-1052.
111. Voelker W, Reul H, Nienhaus G, Stelzer T, Schmitz B, Steegers A, Karsch KR. Comparison of valvular resistance, stroke work loss, and Gorlin valve area for quantification of aortic stenosis. An in vitro study in a pulsatile aortic flow model. *Circulation* 1995; 91(4):1196-1204.
112. Ford LE, Feldman T, Carroll JD. Valve resistance. *Circulation* 1994; 89(2):893-895.
113. Sheperd JT, Abboud FM. *Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, Part I.* Bethesda, Maryland: American Physiological Society, 1983.
114. Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses erste Abhandlung: mathematische Analyse. *Z Biol* 1899; 37:483-526.
115. Stergiopulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol* 1999; 276(1 Pt 2):H81-H88.
116. Shim Y, Pasipoularides A, Straley CA, Hampton TG, Soto PF, Owen CH, Davis JW, Glower DD. Arterial windkessel parameter estimation: a new time-domain method. *Ann Biomed Eng* 1994; 22(1):66-77.
117. van Steenhoven AA, Veenstra PC, Reneman RS. The effect of some hemodynamic factors on the behaviour of the aortic valve. *J Biomech* 1982; 15(12):941-950.
118. Bittner HB, Diemel KD, Friedel N, Stengele B, Hetzer R. Skin microcirculation and laser Doppler blood flow in patients supported by the Berlin heart biventricular assist device. *Vasa* 1992; 21(2):149-153.
119. Gerthsen, Vogel. *Physik.* 17 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993.
120. Grainer W. *Hydrodynamik. Theoretische Physik.* 4 ed. Verlag Harri Deutsch, 1991.

121. Langkau R, Scobel W. Physik kompakt: Fluiddynamik und Wärmelehre. Braunschweig/Wiesbaden: Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, 1996.
122. Hellenthal W. Physik für Mediziner und Biologen. 6 ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1998.
123. Tritthart HA. Medizinische Physik und Biophysik. Stuttgart New York: Schattauer, 2001.
124. Pohl M, Wendt MO, Werner S, Koch B, Lerche D. In vitro testing of artificial heart valves: comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids. Artif Organs 1996; 20(1):37-46.
125. Wendt MO, Pohl M, Lerche D. Leakage of mechanical heart valve prostheses of Bjork-Shiley type: in vitro investigations using Newtonian fluids. J Biomed Eng 1991; 13(2):126-132.
126. Stormer B, Mendling W, Kohler J, Kivelitz H, Kremer K, Staib W. [Comparative studies of in vitro pulsatile flow characteristics with prosthetic heart valves (author's transl)]. Thoraxchir Vask Chir 1974; 22(6):612-621.
127. van Steenhoven AA, van Duppen TJ, Cauwenberg JW, van Renterghem RJ. In vitro closing behaviour of Bjork-Shiley, St Jude and Hancock heart valve prostheses in relation to the in vivo recorded aortic valve closure. J Biomech 1982; 15(11):841-848.
128. Wurzel D, Panidis I, Gonzales R. In vitro continuous wave Doppler gradients of mechanical valves in less than optimal orientations. ASAIO Trans 1991; 37(3):M448-M451.
129. Yearwood TL, Misbach GA, Chandran KB. Experimental fluid dynamics of aortic stenosis in a model of the human aorta. Clin Phys Physiol Meas 1989; 10(1):11-24.
130. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. Circulation 1978; 58(1):20-24.
131. Pibarot P, Honos GN, Durand LG, Dumesnil JG. The effect of prosthesis-patient mismatch on aortic bioprosthetic valve hemodynamic performance and patient clinical status. Can J Cardiol 1996; 12(4):379-387.
132. Naemura K, Ohta Y, Fujimoto T, Umezu M, Matsumoto H, Dohi T. Comparison of the closing dynamics of mechanical prosthetic heart valves. ASAIO J 1997; 43(5):M401-M404.

133. Ellis JT, Healy TM, Fontaine AA, Weston MW, Jarret CA, Saxena R, Yoganathan AP. An in vitro investigation of the retrograde flow fields of two bileaflet mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1996; 5(6):600-606.
134. Laas J, Kleine P, Hasenkam MJ, Nygaard H. Orientation of tilting disc and bileaflet aortic valve substitutes for optimal hemodynamics. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3):1096-1099.
135. Kleine P, Perthel M, Nygaard H, Hansen SB, Paulsen PK, Riis C, Laas J. Medtronic Hall versus St. Jude Medical mechanical aortic valve: downstream turbulences with respect to rotation in pigs. *J Heart Valve Dis* 1998; 7(5):548-555.
136. Hasenkam JM, Giersiepen M, Reul H. Three-dimensional visualization of velocity fields downstream of six mechanical aortic valves in a pulsatile flow model. *J Biomech* 1988; 21(8):647-661.
137. Travis BR, Heinrich RS, Ensley AE, Gibson DE, Hashim S, Yoganathan AP. The hemodynamic effects of mechanical prosthetic valve type and orientation on fluid mechanical energy loss and pressure drop in in vitro models of ventricular hypertrophy. *J Heart Valve Dis* 1998; 7(3):345-354.
138. Sim EKW, Orszulak TA, Schaff HV, Shub C. Influence of prosthesis size on change in left ventricular mass following aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:293-297.
139. Ford LE, Feldman T, Chiu YC, Carroll JD. Hemodynamic resistance as a measure of functional impairment in aortic valvular stenosis. *Circ Res* 1990; 66(1):1-7.
140. Chew YT, Low HT, Lee CN, Kwa SS. Laser anemometry measurements of steady flow past aortic valve prostheses. *J Biomech Eng* 1993; 115(3):290-298.
141. Christakis GT, Joyner CD, Morgan CD, Fremes SE, Buth KJ, Sever JY, Rao V, Panagiopoulos KP, Murphy PM, Goldman BS. Left ventricular mass regression early after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1084-1089.
142. Kini V, Bachmann C, Fontaine A, Deutsch S, Tarbell JM. Integrating particle image velocimetry and laser Doppler velocimetry measurements of the regurgitant flow field past mechanical heart valves. *Artif Organs* 2001; 25(2):136-145.
143. Feldman HJ, Gray RJ, Chaux A, Halpern SW, Kraus R, Allen HN, Matloff JM. Noninvasive in vivo and in vitro study of the St. Jude mitral valve prosthesis. *Am J Cardiol* 1982; 49:1101-1109.
144. Graf T, Reul H, Detlefs C, Wilmes R, Rau G. Causes and formation of cavitation in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 1994; 3 Suppl 1:S49-S64.

145. Horstkotte D, Aul C, Seipel L, Körfer R, Budde Th, Schulte D, Bircks W, Loogen F. Influence of valve type and valve function on chronic intravascular hemolysis following mitral and aortic valve replacement using alloprostheses. *Z Kardiol* 1983; 72:119-131.
146. Stein PD, Sabbah HN. Hemorheology of turbulence. *Biorheology* 1980; 17:301-319.
147. Braunwald E. Aortic valve replacement: an update at the turn of the millennium. *Eur Heart J* 2000; 21(13):1032-1033.

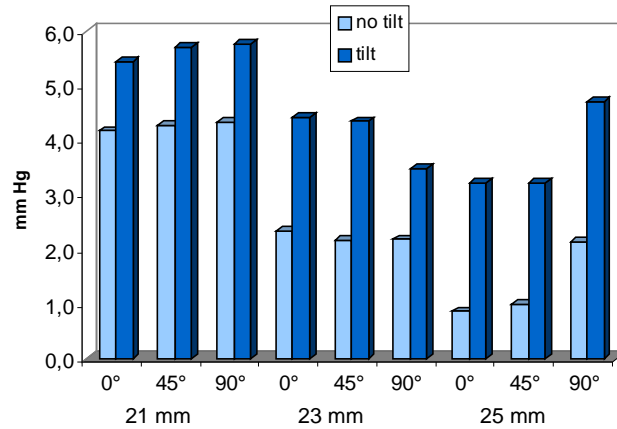


Abbildung 6.1: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient in Teil I-III.

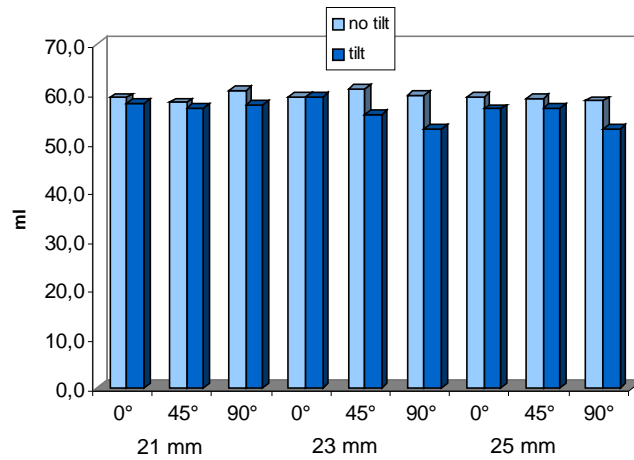


Abbildung 6.2: Totales Schlagvolumen in Teil I-III.

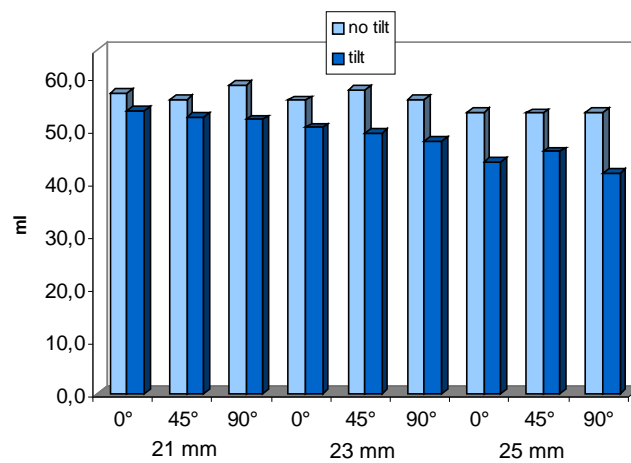


Abbildung 6.3: Effektives Schlagvolumen in Teil I-III.

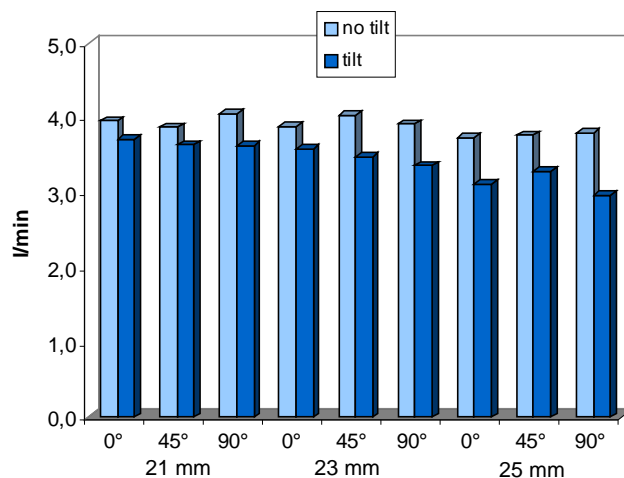


Abbildung 6.4: Herz-Zeit-Volumen in Teil I-III.

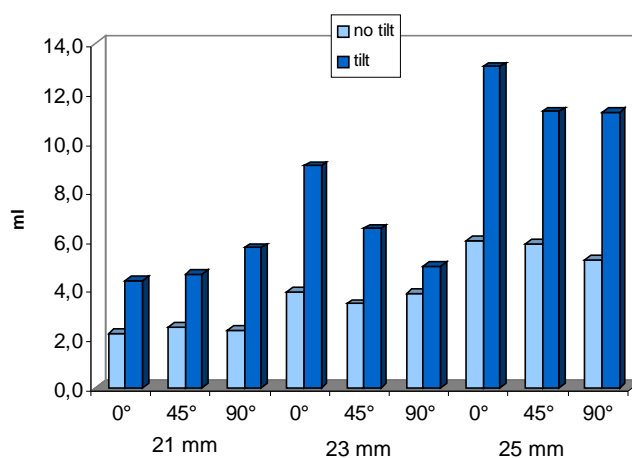


Abbildung 6.5: Regurgitationsvolumen in Teil I-III.

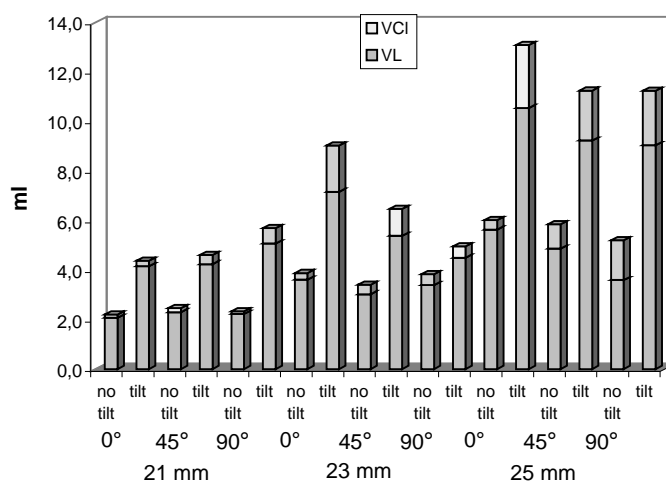


Abbildung 6.6: Closure- und Leakage-Volumen in Teil I-III.

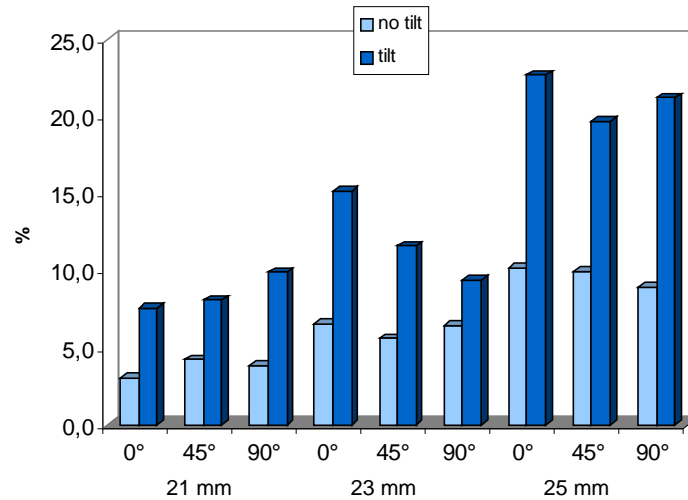


Abbildung 6.7: Regurgitationsfraktion in Teil I-III.

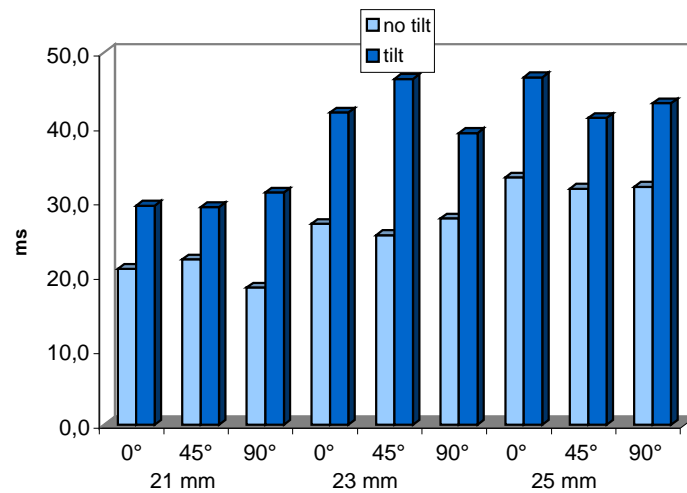


Abbildung 6.8: Closure-Intervall in Teil I-III.

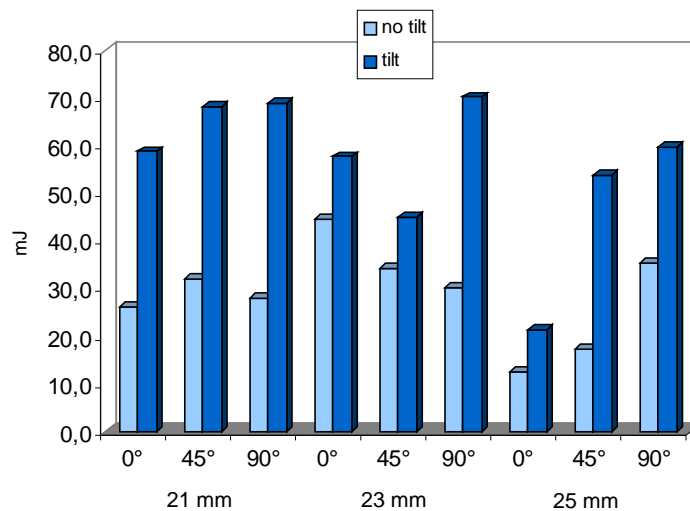


Abbildung 6.9: Systolischer transaortaler Energieverlust in Teil I-III.

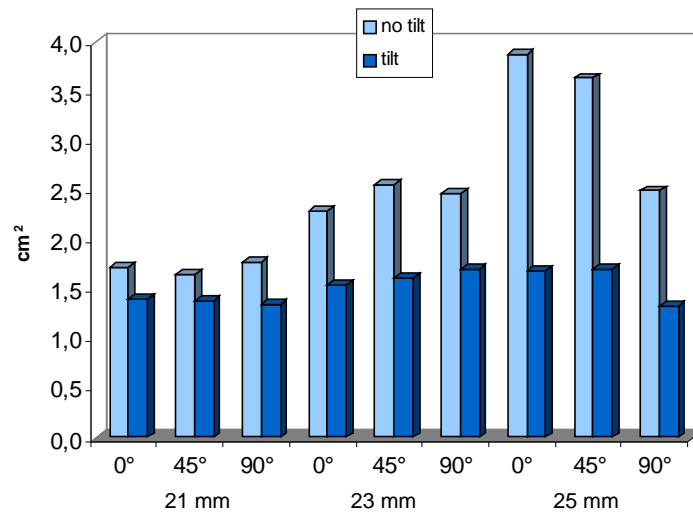


Abbildung 6.10: Effektive Klappenöffnungsfläche in Teil I-III.

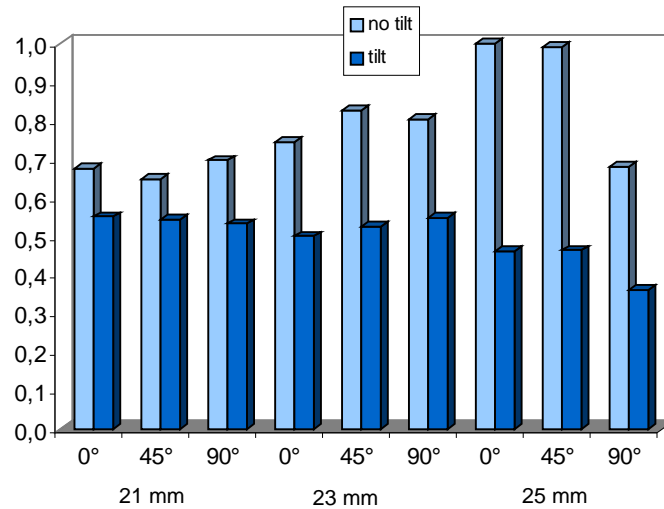


Abbildung 6.11: Discharge-Koeffizient in Teil I-III.

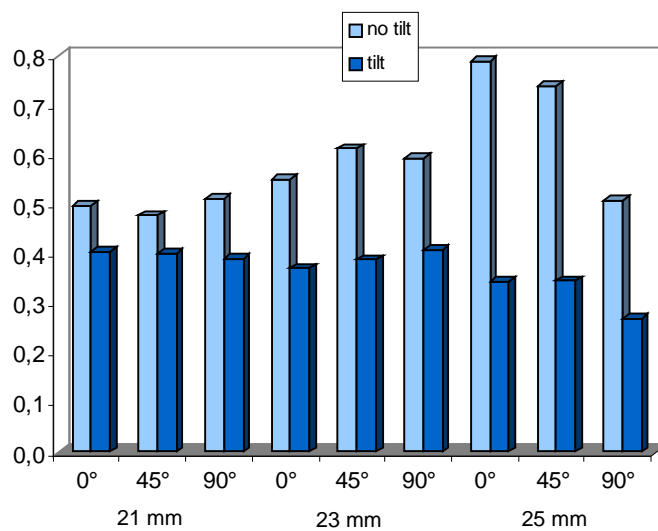


Abbildung 6.12: Performance-Index in Teil I-III.

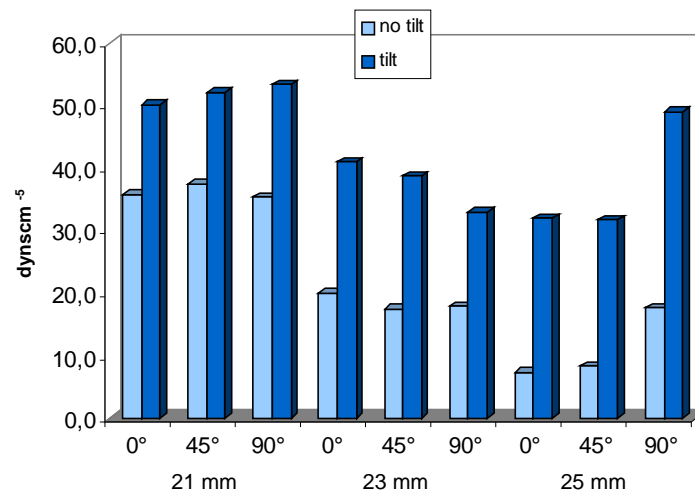


Abbildung 7.13: Aortale Klappen-Resistance in Teil I-III.

VII. Abkürzungsverzeichnis

®	registriertes Warenzeichen
ΔE_{AO}	gesamter transaortaler Energieverlust
ΔE_{eff}	effektive Energie
ΔE_{MI}	transmitraler Energieverlust
ΔE_{sys}	systolischer transaortaler Energieverlust
ΔP_{max}	maximaler transvalvulärer Druckgradient
ΔP_{mean}	mittlerer transvalvulärer Druckgradient
η	dynamische Viskosität
ρ	Dichte
A/D-	Analog/Digital-
C_d	Discharge-Koeffizient
EOA	effektive Klappenöffnungsfläche
HF	Herzfrequenz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
Inc.	Incorporation
KÖF	geometrische Klappenöffnungsfläche
l	Rohrlänge
LCA	linke Koronararterie
P_{AO}	intraaortaler Druck
P_{AOmax}	maximaler intraaortaler Druck
P_{AOmean}	mittlerer intraaortaler Druck
P_{AOmin}	minimaler intraaortaler Druck
PI	Performance-Index
P_V	intraventrikulärer Druck
P_{Vmax}	maximaler intraventrikulärer Druck
P_{Vmean}	mittlerer intraventrikulärer Druck
P_{Vmin}	minimaler intraventrikulärer Druck
PVC	Poly-Vinyl-Chlorid
Q_{AO}	aortaler Volumenfluss
Q_{AOmax}	maximaler aortaler Volumenfluss
Q_{AOmean}	mittlerer aortaler Volumenfluss

Q_{AOmin}	minimaler aortaler Volumenfluss
R	peripherer Strömungswiderstand
RCA	rechte Koronararterie
r_i	Gefäßdurchmesser
R_{AO}	aortale Klappen-Resistance
RF	Regurgitationsfraktion
SJM	St. Jude Medical
SRA	Nahtring-Fläche
SV_{eff}	effektives Schlagvolumen
SV_{tot}	totales Schlagvolumen
T_{Cl}	Closure-Intervall
T_L	Leakage-Intervall
T_{sys}	systolische Ejektionszeit
V_{AO}	aortale Flussgeschwindigkeit
V_{Cl}	Closure-Volumen
V_L	Leakage-Volumen
V_R	Regurgitationsvolumen

VIII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Starr-Edwards®-Ball-Käfig-Prothese.....	3
Abbildung 1.2:	Björk-Shiley®-Kippscheiben-Prothese	3
Abbildung 1.3:	St. Jude Medical®-Doppelflügel-Klappe	3
Abbildung 1.4:	CarboMedics®-Doppelflügel-Klappe	3
Abbildung 1.5:	Porcine Hancock®-Bioprothese	4
Abbildung 1.6:	Bovine Carpentier-Edwards®-Bioprothese	4
Abbildung 1.7:	Aortenklappenersatz: Kalzifizierung	6
Abbildung 1.8:	Aortenklappenersatz: Einsatz der Prothese.....	6
Abbildung 1.9:	Beziehung zwischen transvalvulärem Druckgradienten und aortalem Fluss	9
Abbildung 1.10:	Strömungsprofil von Herzklappenprothesen (Björk- Shiley®-Kippscheiben-Prothese, SJM®-Doppelflügel- Klappe, Ionescu-Shiley®-Prothese)	13
Abbildung 1.11:	Übersicht zu den Mechanismen der thrombogenen und hämolytischen Potenz von prothetischen Herzklappen	15
Abbildung 1.12:	Übersicht zur linksventrikulären Energiebilanz	17
Abbildung 2.1:	St. Jude Medical®-AHPJ-505	22
Abbildung 2.2:	Berlin-Heart Blutpumpe	24
Abbildung 2.3:	Berlin-Heart Steuerungseinheit.....	25
Abbildung 2.4:	Skizze des Herz-Kreislauf-Modells	30
Abbildung 2.5:	Gesamtansicht des Herz-Kreislauf-Modells	31
Abbildung 2.6:	Detailansicht des Modells. Ventrikel mit Kunstaorta.....	32
Abbildung 2.7:	Perivalvuläre Messstrecke. Lokalisation der Druck- und Flussabnehmer	35
Abbildung 2.8:	Rotationswinkel der Herzklappenprothese	37
Abbildung 2.9:	Implantationspositionen der Herzklappenprothese.....	37
Abbildung 2.10:	Versuchsablauf.....	38
Abbildung 2.11:	Abgeleitete Druck-und Flusskurven nach Synchronisierung	41
Abbildung 2.12:	Setzen der Markierungen und Averaging	42
Abbildung 2.13:	Abgrenzung der systolischen Ejektionszeit	44

Abbildung 2.14:	Maximaler und mittlerer transvalvulärer Druckgradient	45
Abbildung 2.15:	Abgrenzung des Closure- und Leakage-Intervalls.....	45
Abbildung 3.1:	21 mm Klappe SV_{tot} (Profildigramm).....	59
Abbildung 3.2:	23 mm Klappe SV_{tot} (Profildigramm).....	59
Abbildung 3.3:	25 mm Klappe SV_{tot} (Profildigramm).....	59
Abbildung 3.4:	21 mm Klappe HZV (Profildigramm)	60
Abbildung 3.5:	23 mm Klappe HZV (Profildigramm)	60
Abbildung 3.6:	25 mm Klappe HZV (Profildigramm)	60
Abbildung 3.7:	21 mm Klappe ΔP_{mean} (Profildigramm)	61
Abbildung 3.8:	23 mm Klappe ΔP_{mean} (Profildigramm)	61
Abbildung 3.9:	25 mm Klappe ΔP_{mean} (Profildigramm)	61
Abbildung 3.10:	21 mm Klappe RF (Profildigramm).....	62
Abbildung 3.11:	23 mm Klappe RF (Profildigramm).....	62
Abbildung 3.12:	25 mm Klappe RF (Profildigramm).....	62
Abbildung 3.13:	21 mm Klappe R_{AO} (Profildigramm)	63
Abbildung 3.14:	23 mm Klappe R_{AO} (Profildigramm)	63
Abbildung 3.15:	25 mm Klappe R_{AO} (Profildigramm)	63
Abbildung 3.16:	21 mm Klappe ΔE_{sys} (Profildigramm)	64
Abbildung 3.17:	23 mm Klappe ΔE_{sys} (Profildigramm)	64
Abbildung 3.18:	25 mm Klappe ΔE_{sys} (Profildigramm)	64
Abbildung 3.19:	21 mm Klappe EOA (Profildigramm)	65
Abbildung 3.20:	23 mm Klappe EOA (Profildigramm)	65
Abbildung 3.21:	25 mm Klappe EOA (Profildigramm)	65
Abbildung 3.22:	21 mm Klappe C_d (Profildigramm).....	66
Abbildung 3.23:	23 mm Klappe C_d (Profildigramm).....	66
Abbildung 3.24:	25 mm Klappe C_d (Profildigramm).....	66
Abbildung 6.1:	ΔP_{mean} in Teil I-III (Balkendiagramm).....	106
Abbildung 6.2:	SV_{tot} in Teil I-III (Balkendiagramm)	106
Abbildung 6.3:	SV_{eff} in Teil I-III (Balkendiagramm).....	106
Abbildung 6.4:	HZV in Teil I-III (Balkendiagramm).....	107
Abbildung 6.5:	V_R in Teil I-III (Balkendiagramm)	107
Abbildung 6.6:	V_{CI} und V_L in Teil I-III (Balkendiagramm)	107
Abbildung 6.7:	RF in Teil I-III (Balkendiagramm)	108

Abbildung 6.8:	T_{Cl} in Teil I-III (Balkendiagramm)	108
Abbildung 6.9:	ΔE_{sys} in Teil I-III (Balkendiagramm).....	108
Abbildung 6.10:	EOA in Teil I-III (Balkendiagramm).....	109
Abbildung 6.11:	C_d in Teil I-III (Balkendiagramm).....	109
Abbildung 6.12:	PI in Teil I-III (Balkendiagramm)	109
Abbildung 6.13:	R_{AO} in Teil I-III (Balkendiagramm)	110

IX. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Technische Daten der SJM ^â -AHPJ-Herzklappenprothese	23
Tabelle 2.2: Transonic-Ultraschall-Flusssonden; Größe und Anwendungsbereich	27
Tabelle 2.3: Herzklappenprothesen mit entsprechender Kunstaorta.....	32
Tabelle 2.4: Gliederung der Versuchsteile	39
Tabelle 2.5: Messblockschema der einzelnen Versuchsteile	39
Tabelle 3.1: Codierung und Symbolisierung der p-Werte	50
Tabelle 3.2: Stabilitätsprüfung: Mittlere Druck- und Flusswerte.....	50
Tabelle 3.3: Teil I: Transvalvuläre Druckgradienten	52
Tabelle 3.4: Teil I: Flussparameter.....	52
Tabelle 3.5: Teil I: Klappenspezifische Parameter	53
Tabelle 3.6: Teil II: Transvalvuläre Druckgradienten.....	54
Tabelle 3.7: Teil II: Flussparameter	54
Tabelle 3.8: Teil II: Klappenspezifische Parameter	55
Tabelle 3.9: Teil III: Transvalvuläre Druckgradienten	56
Tabelle 3.10: Teil III: Flussparameter	56
Tabelle 3.11: Teil III: Klappenspezifische Parameter.....	57

X. Publikationen

Auszugsweise wurden die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wie folgt veröffentlicht:

T. Kreml, J. M. Albes, M. Hartrumpf, Th. Wahlers. Untersuchungen zum Einfluss des Kippwinkels auf die Hämodynamik von Doppelflügelklappen in einem neuen Kreislaufmodell. (31. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 17.- 20. Februar 2002, Leipzig)

T. K. Kreml, J. M. Albes, M. Hartrumpf, J. Wippermann, Th. Wahlers. Einfluss des Kippwinkels auf die hämodynamischen Eigenschaften von Doppelflügelklappen in Aortenposition. (68. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, 04.- 06. April 2002, Mannheim); Zeitschrift für Kardiologie 2002; 91(1): 288.

M. Hartrumpf, J. M. Albes, T. Kreml, V. Rudolph, Th. Wahlers. The Hemodynamic Performance is impaired by a tilted Implantation Position. (16th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 22.-25. September 2002, Monaco)

XI. Danksagung

Für die freundliche Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation danke ich insbesondere:

Herrn Prof. Dr. med. Thorsten Wahlers für die Schaffung der Rahmenbedingungen zur Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Abteilung.

Herrn PD Dr. med. Johannes M. Albes für die Überlassung des interessanten Themas, die Drittmittelbeschaffung, die Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit sowie die engagierte Betreuung.

Herrn Dr. med. Martin Hartrumpf für die intensive wissenschaftliche Betreuung bei der Durchführung der Experimente sowie deren Auswertung.

Herrn Günther Sammler, Abteilung Zentralwerkstatt für Forschung und Entwicklung, FSU Jena, für die wertvolle technische Unterstützung bei der Entwicklung des Herz-Kreislauf-Modells.

Herrn Dr. rer. nat. Rüdiger Vollandt, Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik, FSU Jena, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

sowie meinen Eltern, **Anna-Maria und Werner Krempl**.

XII. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. J.M. Albes

Dr. med. M. Hartrumpf

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde, und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwertige Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 16.12.2002

XIII. Curriculum vitae

Tanja Katharina Krempf

geboren am 11. Oktober 1976 in Regensburg

Schulbildung:

- 1983 – 1987 Von-der-Tann-Grundschule in Regensburg
1987 – 1996 Albrecht-Altdorfer-Gymnasium in Regensburg
1996 Abitur

Studium:

- 07-08/ 1996 Pflegepraktikum im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
10/ 1996 Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
02/ 1998 Praktikum im St. Patrick`s Hospital in Cork (Irland)
08/ 1998 Ärztliche Vorprüfung
02/ 1999 Famulatur im Krankenhaus St. Josef in Regensburg (Innere Medizin)
03/ 1999 Famulatur in einer Praxis für Innere Medizin in Regensburg
08/ 1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/ 1999 Doktorandin der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
02/ 2000 Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II im Klinikum der Universität Regensburg (Kardiologie)
07/ 2000 Verleihung des Jenoptik-Stipendiums durch den Förderverein des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena, gestiftet von der Jenoptik AG, für die Durchführung der Promotion
08/ 2000 Famulatur im Klinikum der Louisiana State University, New Orleans, USA (Cardiology)
09/ 2000 Famulatur in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
08/ 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/ 2002 Praktisches Jahr; erstes Tertial in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena